

Federal Republic of Germany  
German Patent Office

<51> Int. Cl.: C 07 d  
A 61 k

<52> German Cl.: 12 p 2  
30 h, 2/36

<10>

<11> **Offenlegungsschrift** [Application Disclosure] 1 938 904

<21> Serial No.: P 19 38 904.9

<22> Application date: 31 July 1969

<43> Publication date: 5 February 1970

Exhibition priority: -

<30> Union priority:

<32> Date: 2 August 1968 9 July 1969

<33> Country: France

<31> Serial No.: 161664 6923303

---

<54> Title: 1-Phenylpyrroles

<61> Addition to: -

<62> Division from: -

<71> Applicant: Innothera, Arcueil, Val-de-Marne  
(France)

Agent: Beil, Dr. W.; Hoepfener, A.; Wolff, Dr.  
H.J.; Beil, Dr. H.Chr.; Attorneys at  
Law, 6230 Frankfurt-Höchst

<72> Named as inventors: Pons, André Lucien; Robba, Max Fernand;  
Paris; Marcy, René Henri, Espins,  
Calvados; Duval, Denise Jeanne Claude,  
Sartrouville, Yvelines (France)

---

Announcement per Art. 7 § 1 Par. 2 No. 1 of the Law of 4  
September 1967 (Federal Law Bulletin Series I p. 960): -

DR. JUR. DIPL.-CHEM. WALTER BEIL  
ALFRED HOEPPENER  
DR. JUR. DIPL.-CHEM. H.-J. WOLFF  
DR. JUR. HANS CHR. BEIL  
ATTORNEYS AT LAW

[stamp:] 30 July 1969

623 FRANKFURT AM MAIN-HÖCHST  
[illegible]

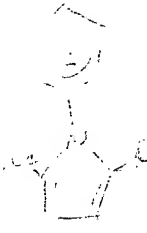
Our No. 15.675

Innothera  
Arcueil, Val de Marne  
(France)

1-Phenylpyrroles.

The present invention relates to 1-phenylpyrroles which have a substituent such as a methyl or possibly a substituted phenyl group in the 2 and 5 positions. They are 1-phenylpyrroles of the following general formula:

[see original p. 1]

 in which  $R_1$  and  $R_2$  are each, independently of each other, a methyl, phenyl, methylphenyl or halophenyl group, while nucleus A represents residues of the following general formulas:

[see original p. 2; "und" = "and"]

in which  $R_3$  and  $R_4$  each have, independently of each other, one of the following meanings:

a hydrogen atom,

a halogen atom,

a lower aliphatic group, especially a methyl, ethyl or propyl group,  
a hydroxymethyl or  $\beta$ -hydroxyethyl group,  
a trifluoromethyl group,  
an acetyl group,  
a hydroxyphenyl group, wherein the hydroxyl group can be etherified, especially by methanol, ethanol, a propanol or butanol,  
a sulfonamide,  
carboxymethyl,  
or carboxyl group, which may or may not be in salt form, esterified or amidified,  
wherein one of the substituents  $R_3$  or  $R_4$  may also be a hydrogen atom.

The carboxyl group can also be transformed to salt form by an alkali metal or an organic base (addition salt), especially by:

- a) a hydroxyamine such as N,N-diethylaminoethanol or aminoisobutanol, diethanolamine, aminopropanol, aminobutanol, aminopentanol or aminohexanol,
- b) an alkoxyamine such as  $\alpha$ -methoxy-n-propylamine or 2-amino-1-methoxypropane,
- c) an aminoalkyl para-aminobenzoate,
- d) an aminopyridine,
- e) a cyclic amine such as pyrrolidine, piperidine, morpholine or hexamethylenimine, wherein the cyclic

amine has a substituent such as a methyl,  $\beta$ -hydroxyethyl or  $\gamma$ -hydroxypropyl group,

- f) a furanamine such as  $\alpha$ -aminomethylfuran or a tetrahydrofuranamine such as  $\alpha$ -aminomethyltetrahydrofuran,

or

- g) a primary aliphatic amine such as isopropylamine, or a secondary aliphatic amine such as diallylamine.

The carboxyl group can also be esterified by a lower alkanol such as methanol, ethanol or a propanol.

In its amidified form, the carboxyl group can be represented by one of the following formulas:

[see original p. 4; "und" = "and"]

in which

$R_5$  denotes a hydrogen atom, a  $\text{CH}_3$  group or a  $\text{C}_2\text{H}_5$  group,

$R_6$  denotes

- a) a benzene residue of a halobenzene, methoxybenzene or nitrobenzene,
- b) a furan or nitrofuran ring,
- c) a thiophene or nitrothiophene ring or
- d) a pyridine ring,

$R_7$  and  $R_8$  each represent a  $\text{CH}_3$  or [see original p. 4 bottom] group.

The new pyrrole derivatives can be synthesized by using the KNORR-PAAL process, or in other words by condensation of a  $\gamma$ -diketone with a primary aromatic amine.

Suitable  $\gamma$ -diketones are either hexane-2,5-dione or  $\gamma$ -ketovalerophenone, which is obtained by the HELBERGER process (Liebigs Annalen der Chemie, 1936, Vol. 522, p. 274) by condensation of levulinyl chloride with benzene, or dibenzoyl ethane, which is obtained by the process of J.B. CONANT and R.E. LUTZ (Journal Am. Chem. Soc., 1923, Vol. 45, p. 1303) by reduction of dibenzoyl ethylene, or else para-bromophenylacetylacetone or para-methylphenylacetylacetone.

The amines used in the condensation process can be the following:

- 1) halogenated aromatic amines,
- 2) toluidine, aminoethylbenzenes and aminopropylbenzenes,
- 3) hydroxymethylanilines and  $\beta$ -hydroxyethylanilines,
- 4) trifluoromethylanilines,
- 5) aminoacetophenones,
- 6) aminophenols and their methyl, ethyl, propyl or butyl ethers,
- 7) aminobenzenesulfonamides,
- 8) aminophenylacetic acids and
- 9) aminobenzoic acids.

The methyl esters of the 1-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrroles can be obtained by reacting diazomethane with the acids in solution in diethyl ether.

Incidentally, the following compounds can also be synthesized:

- a) the hydrazides of 1-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrroles by reacting hydrazine with the corresponding methyl ester;
- b) the alkali metal salts of 1-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrroles by heating the acids with alkali metal hydroxides, and the salts of organic bases by heating the ethanolic solutions of the acids under reflux with the corresponding organic bases;
- c) the hydrazones of 1-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrroles by heating the hydrazides of these acids with aromatic aldehydes, aromatic ketones, thiophenaldehydes, thiophene ketones, furanaldehydes and thiophene ketones;
- d) the amides of the

[see original p. 6]

group by condensation of the hydrazides of 1-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrroles with hexanedione, dibenzoyl ethane,  $\gamma$ -ketovalerophenone and the substitution derivatives on the benzene ring.

The following examples, in which the temperatures are expressed in °C, explain in greater detail the compounds according to the invention and the synthesis thereof:

Example 1: 1-Ortho-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A mixture of 34.3 g of  $\gamma$ -ketovalerophenone and 25.7 g of anthranilic acid can be melted by heating to 130°C in a metal bath. The mixture is maintained at this temperature for 5 minutes, after which it is heated at 190°C for 25 minutes. After cooling, the mixture is recrystallized from ethanol. There are obtained yellow crystals in 95% yield, with a melting point of 186°C.

Example 2: 1-Meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

The process is the same as in Example 1. The starting materials used are 33 g of  $\gamma$ -ketovalerophenone and 25 g of meta-aminobenzoic acid. Heating is carried out initially at 160°C. There are obtained yellow crystals which melt at 197°C (yield: 95%).

Example 3: 1-Para-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A mixture of 34.3 g of  $\gamma$ -ketovalerophenone and 25.7 g of para-aminobenzoic acid is heated for 25 minutes at 140°C. After cooling, the mixture is recrystallized from ethanol. There are obtained yellow crystals which melt at 212°C (yield: 95%).

Example 4: 1-Meta-carbomethoxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A solution of 3 g of 1-meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole in 200 cm<sup>3</sup> of ethyl ether is added to a solution of diazomethane in 150 cm<sup>3</sup> of ether, obtained by using 12 g of nitrosomethylurea as starting material. The mixture is stirred for 2 hours at 0°C, then evaporated to dryness under vacuum, after which the residue is recrystallized from absolute ethanol. There are obtained white crystals which melt at 81°C (yield: 95%).

Example 5: 1-Meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole hydrazide.

A solution of 6 cm<sup>3</sup> of hydrazine hydrate in 10 cm<sup>3</sup> of absolute ethanol is added to a solution of 5 g of 1-meta-carbomethoxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole in 20 cm<sup>3</sup> of ethanol. After the solution has been left to stand for one hour at room temperature, it is heated for 30 hours under reflux. After cooling, the solution is centrifuged and recrystallized from absolute ethanol. There are obtained white crystals which melt at 158°C (yield: 60%).

Example 6: Sodium salt of 1-m-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A solution of 4 g of sodium hydroxide and 27.7 g of 1-m-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole in 90 cm<sup>3</sup> of water is heated to boiling for 30 minutes. After cooling, the solution is centrifuged and the mother liquors are concentrated to very small volume to obtain a second yield. After recrystallization from acetonitrile, there are obtained white crystals which melt at 315°C (yield: 85%).

Example 7: Addition salt of ethanolamine and 1-meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A solution of 10 g of 1-m-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole and 2.6 g of ethanolamine in 50 cm<sup>3</sup> of absolute ethanol is heated to boiling under reflux for 2 hours and concentrated to half-volume. The precipitate is centrifuged off and, after washing with ethyl ether, is recrystallized from absolute ethanol. There are obtained yellow crystals which melt at 150°C (yield: 85%).



Example 8: Addition salt of morpholine and 1-m-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A solution of 10 g of 1-m-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole and 3.3 g of morpholine in 60 cm<sup>3</sup> of absolute ethanol is heated under reflux for 2 hours and concentrated to half-volume. The precipitate is centrifuged off, washed with ethyl ether and recrystallized from acetonitrile. There are obtained yellow crystals which melt at 148°C (yield: 85%).

Example 9: Addition salt of 2-amino-2-methylpropanol-(1) and 1-m-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A solution of 10 g of 1-m-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole and 3.5 g of 2-amino-2-methylpropanol-(1) in 60 cm<sup>3</sup> of absolute ethanol is heated under reflux for 3 hours and concentrated to half-volume. The precipitate is dried and recrystallized from ethanol. There are obtained yellow crystals which melt at 197°C (yield: 85%).

Example 10: Addition salt of N-(β-hydroxyethyl)-piperidine and 1-m-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A solution of 4.7 g of N-(β-hydroxyethyl)-piperidine and 10 g of m-carboxy-1-phenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole in 100 cm<sup>3</sup> of absolute ethanol is boiled under reflux for 3 hours and concentrated to half-volume. The precipitate is centrifuged off, washed with ethyl ether and recrystallized from a mixture of absolute ethanol and ethyl ether. There are obtained white crystals which melt at 137°C (yield: 90%).

Example 11: Addition salt of α-tetrahydrofurfurylamine and 1-m-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A solution of 3.6 g of  $\alpha$ -tetrahydrofurfurylamine and 10 g of 1-m-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole in 60 cm<sup>3</sup> of absolute ethanol is heated under reflux for 3 hours and concentrated to half-volume. The precipitate is recrystallized from absolute ethanol and there are obtained yellow crystals which melt at 175°C (yield: 90%).

Example 12: 1-Para-(N-carboxymethyl)-carboxyamidophenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A solution of 5 g of  $\gamma$ -ketovalerophenone and 5.3 g of p-aminohippuric acid in 200 cm<sup>3</sup> of ethanol is boiled under reflux for 2 hours, decanted into 200 cm<sup>3</sup> of water, stirred for 2 hours and then centrifuged off. There are obtained white crystals which melt at 174°C (yield: 60%). (The compound can crystallize in 50% ethyl alcohol).

Example 13: 1-N-(2'-methyl-5'-phenyl-1'-pyrrolyl)-meta-carboxyamidophenyl-2,5-dimethylpyrrole.

A solution of 5 g 1-meta-carboxyphenyl-2,5-dimethylpyrrole hydrazide and 3.9 g of  $\gamma$ -ketovalerophenone in 60 cm<sup>3</sup> of absolute ethanol is boiled under reflux for 2 hours and diluted with 100 cm<sup>3</sup> of water. The precipitate is suctioned and dried. There are obtained white crystals which melt at 182°C (the compound can crystallize in acetonitrile). Yield: 80%.

Example 14: m-Nitrobenzylidene hydrazide of 1-m-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A solution of 3 g of 1-m-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole hydrazide and 3 g of m-nitrobenzaldehyde in 50 cm<sup>3</sup> of absolute alcohol is heated under reflux for 2 hours and, after cooling, is suctioned, washed with ether and recrystallized from

methyl glycol. There are obtained yellow crystals which melt at 154°C (yield: 55%).

Example 15: 1-Meta-carboxyphenyl-2,5-diphenylpyrrole.

A solution of 5 g of dibenzoylthane and 2.9 g of meta-aminobenzoic acid in 60 cm<sup>3</sup> of absolute ethanol is boiled under reflux for 20 hours, diluted with 100 cm<sup>3</sup> of water, centrifuged and recrystallized from acetonitrile. There are obtained white crystals which melt at 260°C (yield: 60%).

Example 16: 1-Meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-para-bromophenylpyrrole.

7 g of p-bromophenacetylacetone obtained by the method of Rips et al., Journ. Org. Chem. Vol. 25, p. 392 and 3.8 g of m-aminobenzoic acid in 60 cm<sup>3</sup> of ethanol are boiled under reflux for 3 hours and evaporated to dryness in vacuum, then 50 cm<sup>3</sup> of water is added to the residue. After centrifuging there are obtained yellow crystals which melt at 232°C (yield: 50%). The product can be crystallized in a methanol-acetonitrile mixture.

Example 17: 1-Meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-para-tolylpyrrole.

A solution of 5 g of para-methylphenacetylacetone and 3.6 g of meta-aminobenzoic acid in 60 cm<sup>3</sup> of absolute ethanol is boiled under reflux for 3 hours, then evaporated to dryness in vacuum. After addition of 50 cm<sup>3</sup> of water and centrifuging, the product is recrystallized from acetonitrile. There are obtained yellow crystals which melt at 222°C (yield: 55%).

Example 18: 1-Para-sulfamidophenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A solution of 3 g of  $\beta$ -ketovalerophenone and 2.8 g of p-aminobenzenesulfamide in 30 cm<sup>3</sup> of ethanol is heated to boiling under reflux for 2 hours and concentrated to half-volume, decanted into 100 ml of water and the precipitate centrifuged off. There are obtained white crystals which melt at 206°C (yield: 75%). The product can be crystallized in 95% ethyl alcohol.

Example 19: 1-Para- $\beta$ -hydroxyethylphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A mixture of 10 g of  $\gamma$ -ketovalerophenone and 7.75 g of para- $\beta$ -hydroxyethylaniline is heated to 100°C for 20 minutes and then distilled at 200°C under a pressure of 10 mm Hg. The distillate is recrystallized from cyclohexane. There are obtained white crystals which melt at 88°C (yield: 70%).

Example 20: 1-(Meta-hydroxy-para-methyl)-phenyl-2,5-dimethylpyrrole.

A mixture of 10 g of  $\gamma$ -ketovalerophenone and 10.5 g of meta-hydroxy-para-methylaniline is heated to 100°C and then distilled under a pressure of 10 mm. The fraction passing over between 200° and 230°C is collected and recrystallized from cyclohexane. In this way there are obtained white crystals which melt at 95°C (yield: 50%).

Example 21: 1-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A mixture of 10 g of  $\gamma$ -ketovalerophenone and 8.5 g of 3,5-dimethoxyaniline is heated to 100°C and then distilled under a pressure of 8 mm. The fraction passing over between 160° and 220°C is recrystallized from cyclohexane. There are obtained white crystals which melt at 103°C (yield: 45%).

Example 22: 1-Para-chlorophenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A mixture of 10 g of  $\gamma$ -ketovalerophenone and 7.2 g of para-chloroaniline is heated to 100°C and then distilled under a pressure of 20 mm. The fraction collected at 120°C is recrystallized from cyclohexane. There are obtained white crystals which melt at 160°C (yield: 60%).

Example 23: 1-(3,4-dichlorophenyl)-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A solution of 5 g of  $\gamma$ -ketovalerophenone and 4.5 g of 3,4-dichloroaniline in 20 cm<sup>3</sup> of absolute ethanol is boiled under reflux for 2 hours, decanted with stirring into 200 cm<sup>3</sup> of water and then centrifuged. There are obtained white crystals which melt at 96°C (yield: 85%).

Example 24: 1-(Para-bromophenyl)-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A mixture of 5 g of  $\gamma$ -ketovalerophenone and 5 g of para-bromoaniline is heated under reflux in 60 cm<sup>3</sup> of absolute ethanol and evaporated to dryness, then 50 cm<sup>3</sup> of water is added to the residue. After centrifuging there are obtained white crystals which melt at 126°C (yield: 80%). The product can be crystallized in cyclohexane.

Example 25: 1-(Meta-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A solution of 5 g of  $\gamma$ -ketovalerophenone and 4.3 g of meta-trifluoroaniline is heated under reflux for 3 hours in 20 cm<sup>3</sup> of absolute ethanol, decanted with mechanical stirring into 150 cm<sup>3</sup> of water and extracted from chloroform. There are obtained white crystals which melt at 96°C (yield: 80%). The product can be crystallized in cyclohexane.

Example 26: 1-(2-Chloro-5-trifluoromethylphenyl)-2-methyl-5-phenylpyrrole.

A mixture of 10 g of  $\gamma$ -ketovalerophenone and 10 g of 2-chloro-5-trifluoromethylaniline is heated to 100°C for 15 minutes and then distilled at 180°-190°C under a pressure of 10 mm. The distillate is recrystallized from cyclohexane. There are obtained white crystals which melt at 125°C (yield: 80%).

Other compounds were synthesized in the same way as described in the foregoing examples. In the Table I hereinafter, in which the compounds of the foregoing examples are also listed, they are identified by the meaning of the symbols R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> of the following general formula

---

[see original p. 16]

In this table, alcohol denotes "ethyl alcohol".

Table I:

[see original pp. 17-38]

Fp.	=	Melting point
Ausbeute	=	Yield
Kristallisations-Lösungsmittel	=	Crystallization solvent
Nr.	=	No.
%-iger	=	%
Alkohol	=	Alcohol
Acetonitril	=	Acetonitrile
dito	=	ditto
Äthanol	=	Ethanol
Tabelle I (Fortsetzg.)	=	Table I (continued)
Methanol	=	Methanol
Äthyläther	=	Ethyl ether
Äther	=	Ether
Methylglycol	=	Methyl glycol
Cyclohexan	=	Cyclohexane
Essigsäure	=	Acetic acid

I) Acute toxicity:

The acute toxicity of the pyrrole compounds was measured by oral administration in the mouse. The 50% lethal dose ( $LD_{50}$ ) was calculated by the method of Miller & Tainter (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1944, Vol. 57, pp. 261-264). The toxicities are usually very low. The different results with typical pyrrole derivatives chosen as examples are presented in Table II. The most toxic of these derivatives are the hydrazide of 1-ortho-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole and of 1-meta-carboxyphenyl-2,5-dimethylpyrrole.

The acute toxicity of 1-meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole was measured by various modes of administration (intravenous, intraperitoneal and digestive) in the mouse and rat.

The 50% lethal doses are:

in the mouse:	intravenous	$113 \pm 3$ mg/kg;
	intraperitoneal	$430 \pm 48$ mg/kg;
	digestive	$1850 \pm 122$ mg/kg;
in the rat:	digestive	$> 2500$ mg/kg.



Table II:

Determination of acute toxicity in the mouse by oral administration.

[see original pp. 40-44]

Dosen in mg/kg	=	Doses in mg/kg
Konz. g/100 ml der Suspension	=	Concentration in g/100 ml of suspension
Anzahl der Tiere pro Gruppe	=	Number of animals per group
Nach 48 Stunden	=	After 48 hours
Prozentsatz der Sterblichkeit	=	Percentage mortality
ditto	=	ditto
Tabelle II (Fortsetzg.)	=	Table II (continued)

## II) Analgesic activity:

The analgesic activity was studied and demonstrated in the mouse by the phenylparaquinone method of E.A. SIEGMUND et al. (Journ. Pharmacol. Exp. Therap., 1957, Vol. 119, p. 453). For comparison purposes, this study was also performed with amidopyrine as the analgesic.

The various results are presented in Table III, where "S.D." has the meaning "pain syndrome" (see Table III hereinafter).

## III) Anti-inflammatory activity:

The anti-inflammatory activity was studied in the rat by means of acute edema localized in the metatarsal area and induced by the following irritants:

- 1) carrageenin;
- 2) kaolin;
- 3) dextran.

### 1) Carrageenin edema:

The study was performed using the method of C.A. WINTER, E.A. RISLEY and G.W. NUSS (Proc. Exp., Biol. and Med., Dec. 1962, Vol. 111, 3, pp. 544-547).

### 2) Kaolin edema:

Acute inflammation was induced in the rat by injection of 0.20 cm<sup>3</sup> of 10% kaolin suspension on the upper side of the metatarsal region.

Plethysmometric measurements of the volume of the paw were made before kaolin injection and at several time intervals thereafter.

3) Dextran edema:

Acute inflammation was induced in the rat by injection of 0.10 cm<sup>3</sup> of 6% dextran solution as a plantar aponeurosis. [should read "in the plantar aponeurosis."]

Plethysmometric measurements of the volume of the paw were made before dextran injection and at several time intervals thereafter.

The pyrrole derivatives described hereinabove were the subject matter of a pharmacological study, which demonstrated the analgesic and anti-inflammatory properties.

The procedures used will be explained hereinafter:

4) Experimental granuloma by means of carrageenin:

Development of granulation tissue at the injection location was induced by subcutaneous injection of 0.5 cm<sup>3</sup> of 2% carrageenin solution in the dorsal region of the rat. The intensity of the tissue reaction was measured by weighing the granuloma, on the one hand directly after excision and on the other hand after drying.

The pyrrole derivative was administered digestively simultaneously with injection of the carrageenin solution (Day J). A new dose of this derivative was administered 4 hours later (day J + 1). The animals were killed 24 hours later, and the

granulomas were dissected and weighed immediately after excision. Then they were immersed in acetone for 48 hours and thereafter dried to constant weight in the heating cabinet.

#### IV) Ulcerogenic activity:

Tests were undertaken to study the potential ulcerogenic activity of the meta compound, in the sense that in large doses it could cause changes in the gastric mucosa similar to those of the other known anti-inflammatories.

The test was performed on 50 female rats which received a special diet (bread, oats) without water.

These animals were divided randomly into 3 groups and treated subcutaneously each for 3 consecutive days. The treatment was interrupted on the fourth day and resumed during the following three days. In total, 6 injections were administered.

##### Group 1 (10 test rats)

5 ml/kg of 0.3% carboxymethylcellulose suspension;

##### Group 2 (20 treated rats)

250 mg/kg of the compound 1-meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole in 5% suspension in dilute carboxymethylcellulose;

##### Group 3 (20 treated rats)

100 mg/kg of phenylbutazone in 2% suspension in dilute carboxymethylcellulose.

Phenylbutazone was chosen as reference substance, since in this dose it has distinct ulcerogenic activity.

After completion of the treatment, the rats were killed by slitting the jugular vein; the stomach and adjacent portion of the duodenum were excised from each rat and a longitudinal section was made along the greater curvature of the stomach. After these specimens had been carefully washed and spread out on a cork plate, they were examined for the presence or absence of ulcers. In the case of positive findings, a macroscopic estimate was made of their size.

---

No mortality was found in comparison group 1 or in group 2, which was treated with the meta compound. In contrast, 15% mortality was found in group 3, which was treated with phenylbutazone.

Macroscopic examination of the stomach of the rats of group 3, which were treated with phenylbutazone, revealed in all animals the presence of numerous open ulcers, mainly of "mirror" type, localized in the glandular region.

In contrast, only 15% of the rats of group 2, which were treated with the meta compound, exhibited gastric lesions, which were few, superficial and small in extent.

The results of the pharmacological studies (except for the study of ulcerogenic activity, which has already been explained in the foregoing) are presented in Tables III to VII for the test with phenylparaquinone (mouse), in Tables VIII to XII for the

test relating to carrageenin edema (rat), in Table XIII for kaolin edema, in Table XIV for dextran edema and in Table XV for carrageenin granuloma (rat).

Table III:

Phenyl-para-quinone (mouse)

(The pyrroline and amidopyrine derivatives were administered 30 minutes before the phenyl-para-quinone; 0.25 cm<sup>3</sup> per mouse, intraperitoneal (I.P.), in a solution of 0.02 g/100 cm<sup>3</sup>).

Meanings:

- \*) Pain syndrome(s) (S.D.) caused by intraperitoneal injection of phenyl-para-quinone.
- \*\*) Only amidopyrine, in the form of a solution, was administered.

[see original pp. 50-52]

Zahl der behandelten Tiere	=	Number of animals treated
Dosis in mg/kg	=	Dose in mg/kg
Verabreichung	=	Mode of administration
Konz. d. Susp. g/100 ccm	=	Suspension concentration, g/100 cm <sup>3</sup>
Prozentuale Verminderung d. Anzahl d. S.D. *) f. jeden Zeitabschn. (t) in Min.	=	Percentage reduction of the number of pain syndrome(s) (S.D.) *) for each time interval (t) in minutes
Tabelle III (Fortsetzg.)	=	Table III (continued)
Amidopyrin	=	Amidopyrine

Table IV:

Phenyl-para-quinone (mouse)

(1-Meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole and amidopyrine were administered 30 minutes before the phenyl-para-quinone and, in fact, as 0.25 cm<sup>3</sup> per mouse, intraperitoneal (IP), in a solution of 0.02 g/100 cm<sup>3</sup>).

[see original pp. 53 + 54]

Zahl d. behand. Tiere	=	Number of animals treated
Dosierung in mg/kg	=	Dosage in mg/kg
Verabreichung	=	Mode of administration
Konzentrat. g/100 ccm	=	Concentration g/100 cm <sup>3</sup>
Lösg.	=	Solution
Susp.	=	Suspension
Prozentuale Verminderung der Anzahl der S.D. *) f. jeden Zeitabschn. (t) in Min.	=	Percentage reduction of the number of pain syndrome(s) (S.D.) *) for each time interval (t) in minutes
Amidopyrin	=	Amidopyrine
Tabelle IV (Fortsetzg.)	=	Table IV (continued)

[p. 54 footnotes]:

Note:

- \*) S.D.: Pain syndrome(s) caused by intraperitoneal injection of phenyl-para-quinone.
- \*\*) : Amidopyrine and the pyrrole derivative were administered 60 minutes before the phenyl-para-quinone.



Table V:

Phenyl-para-quinone (mouse)

(The pyrrole derivatives and the amidopyrine were administered orally 30 minutes before the phenyl-para-quinone and, in fact, as 0.25 cm<sup>3</sup> per mouse (intraperitoneal) in a solution of 0.02 g/100 ml).

[see original pp. 55-63]

Zahl d. behandelt. Tiere	=	Number of animals treated
Dosis in mg/kg	=	Dose in mg/kg
Konzentr. in g/100 ccm Suspension	=	Concentration in g/100 cm <sup>3</sup> of suspension
Prozentuale Verminderung der Anzahl der S.D. *) f. jeden Zeitabschnitt (t) in Min.	=	Percentage reduction of the number of pain syndrome(s) (S.D.) *) for each time interval (t) in minutes
dito	=	ditto
Tabelle V (Fortsetzg.)	=	Table V (continued)
Amidopyrin	=	Amidopyrine

[p. 63 footnotes]

Meanings:

- \*) S.D.: Pain syndrome(s) caused by intraperitoneal injection of phenyl-para-quinone.
- \*\*) : Only amidopyrine, in the form of a solution, was administered.

Note: The pyrrolidine derivatives were administered in a dose which corresponded to 150 mg/kg of 1-meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-pyrrole, with the exception of the derivatives marked \*\*\*), where the dose was 300 mg/kg of the same derivative.

Table VI:

Phenyl-para-quinone (mouse)

(The pyrrole derivatives and the amidopyrine were administered orally 30 minutes before the phenyl-para-quinone; 0.25 cm<sup>3</sup> per mouse (IP) in a solution of 0.02 g/100 cm<sup>3</sup>).

[see original pp. 64 + 65]

Zahl d. behandelt. Tiere	=	Number of animals treated
Dosis in mg/kg	=	Dose in mg/kg
Konzentr. in g/100 ccm Suspension	=	Concentration in g/100 cm <sup>3</sup> of suspension
Prozentuale Verminderung der Anzahl der S.D. *) f. jeden Zeitabschnitt (t) in Min.	=	Percentage reduction of the number of pain syndrome(s) (S.D.) *) for each time interval (t) in minutes
dito	=	ditto
Tabelle VI (Fortsetzg.)	=	Table VI (continued)
Amidopyrin	=	Amidopyrine

[p. 65 footnotes]

Meanings:

- \*) S.D.: Pain syndrome caused by intraperitoneal injection of phenyl-para-quinone.
- \*\*) : Amidopyrine alone, in the form of a solution, was administered.

Table VII:

Phenyl-para-quinone (mouse)

(The pyrrole derivatives and the amidopyrine were administered orally 30 minutes before the phenyl-para-quinone; 0.25 cm<sup>3</sup> per mouse (I.P.) in a solution of 0.02 g/100 cm<sup>3</sup>)

[see original pp. 66-68]

Zahl d. behandelt. Tiere	=	Number of animals treated
Dosis in mg/kg	=	Dose in mg/kg
Konzentr. in g/100 ccm Suspens.	=	Concentration in g/100 cm <sup>3</sup> of suspension
Prozentuale Verminderung der Anzahl der S.D. *) f. jeden Zeitabschnitt in Min.	=	Percentage reduction of the number of pain syndrome(s) (S.D.) *) for each time interval in minutes
dito	=	ditto
Tabelle VII (Fortsetzg.)	=	Table VII (continued)
Amidopyrin	=	Amidopyrine

[p. 68 footnotes]

Meanings:

- \*) S.D.: Pain syndrome caused by intraperitoneal injection of phenyl-para-quinone.
- \*\*) : Amidopyrine alone, in the form of a solution, was administered.

Table VIII:

Carrageenin (rat)

(The pyrrole and phenylbutazone derivatives were administered 60 minutes before the carrageenin).

[see original pp. 69 + 70]

Zahl d. behandelten Tiere	=	Number of animals treated
Dosis in mg/kg	=	Dose in mg/kg
Konzentr. d. Suspension (g/100 ccm)	=	Suspension concentration (g/100 cm <sup>3</sup> )
Durchschnittl. Prozentsatz d. Oedemverminderung nach 3 Std. / 5 Std.	=	Average percentage of edema reduction after 3 hours / 5 hours
Tabelle VIII (Fortsetzg.)	=	Table VIII (continued)
dito	=	ditto
Phenylbutazon	=	Phenylbutazone

Table IX:

Carrageenin (rat)

(1-meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole and phenylbutazone were administered orally 60 minutes before the anti-inflammatory agent).

Product name	Number of treated animals	Dose (mg/kg)	Suspension concentration (g/100 cm <sup>3</sup> )	Average percentage of edema reduction after	
				3 hours	5 hours
meta-carboxy-1-phenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole	7	50	0.5	10.8	9.4
	6		1.5	59.3	57.7
	6			60.3	60.9
	6			48.9	36.9
	6	200	2	59.1	43.5
	6			40.9	40.9
	6			45.2	54.0
	6			44.8	38.2
	6	300	3	48.5	44.2
	6	300	3	47.1	60.0
Phenyl-butazone	6	60	1	59.4	57.8
	6	80	1	57.8	53.8

Table X:

Carrageenin (rat)

(The pyrrole derivatives were administered orally 60 minutes before the carrageenin).

[see original pp. 72-77]

Zahl d. behandelten Tiere	=	Number of animals treated
Dosis (mg/kg)	=	Dose (mg/kg)
Konzentr. d. Susp. (g/100 ml)	=	Suspension concentration (g/100 ml)
Durchschnittl. Prozentsatz der Odemverminderung nach 3 Std. / 5 Std.	=	Average percentage of edema reduction after 3 hours / 5 hours
dito	=	ditto
Tabelle X (Fortsetzg.)	=	Table X (continued)

[p. 77 footnote]

Note:

The pyrrole derivatives were administered in a dose which corresponded to 200 mg/kg of 1-meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-pyrrole.

Table XI:

Carrageenin (rat)

(The pyrrole derivatives and the phenylbutazone were administered orally 60 minutes before the carrageenin).

[see original pp. 78 + 79]

Zahl d. behandelten Tiere	=	Number of animals treated
Dosis (mg/kg)	=	Dose (mg/kg)
Konzentr. d. Suspension (g/100 ml)	=	Suspension concentration (g/100 ml)
Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemverminderung nach 3 Std. / 5 Std.	=	Average percentage of edema reduction after 3 hours / 5 hours
dito	=	ditto
Tabelle XI (Fortsetzg.)	=	Table XI (continued)
Phenylbutazon	=	Phenylbutazone

Table XII:

Carrageenin (rat)

(The pyrrole derivatives and the phenylbutazone were administered orally 60 minutes before the carrageenin).

[see original pp. 80 + 81]

Zahl d. behandelten Tiere	=	Number of animals treated
Dosis (mg/kg)	=	Dose (mg/kg)
Konzentr. d. Suspens. (g/100 ml)	=	Suspension concentration (g/100 ml)
Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemverminderung nach 3 Std. / 5 Std.	=	Average percentage of edema reduction after 3 hours / 5 hours
dito	=	ditto
Tabelle XII (Fortsetzg.)	=	Table XII (continued)
Phenylbutazon	=	Phenylbutazone



Table XIII:

Kaolin (rat; oral administration)

Note:       \*) The pyrrole derivatives were administered in a dose which corresponded to 200 mg/kg of 1-meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole.

[see original pp. 82 + 83]

Zahl d. behandelten Tiere	=	Number of animals treated
Dosis (mg/kg)	=	Dose (mg/kg)
Konzentr. d. Suspens. (g/100 ccm)	=	Suspension concentration (g/100 cm <sup>3</sup> )
Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemverminderung nach 1 Std. / 3 Std. / 5 Std. / 24 Std.	=	Average percentage of edema reduction after 1 hour / 3 hours / 5 hours / 24 hours
dito	=	ditto
Tabelle XIII (Fortsetzg.)	=	Table XIII (continued)
Phenylbutazon	=	Phenylbutazone

Table XIV:

Dextran (rat; oral administration)

(The 1-meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole was administered 60 minutes before the inflammatory agent).

[see original p. 84]

Name des Produkts	=	Name of the product: meta-carboxy-1-phenyl-2- methyl-5-phenylpyrrole
Zahl der behandelten Tiere	=	Number of animals treated
Dosis (mg/kg)	=	Dose (mg/kg)
Konzentration der Suspension, (g/100 ccm)	=	Suspension concentration (g/100 cm <sup>3</sup> )
Durchschnittlicher Prozentsatz der Oedemverminderung nach 1 Std. / 2 Std. / 3 Std.	=	Average percentage of edema reduction after 1 hour / 2 hours / 3 hours

Table XI:  
[misprint for Table XV]

Carrageenin granuloma (rat; oral administration)

[see original pp. 85 + 86]

Behandlung	=	Treatment
Name des Produkts	=	Name of the product
Am Tag J verabreichte Dosis	=	Dose administered on Day J
Konzentration der Suspens. (g/100 ccm)	=	Suspension concentration (g/100 cm <sup>3</sup> )
Zahl der Ratten	=	Number of rats
Durchschnittsgewicht der Ratten (g)	=	Average weight of the rats (g)
Durchschnittsgew. d. Granulome (g)	=	Average weight of the granuloma (g)
am Tag J + 1	=	On Day J + 1
nach d. Trocknen	=	After drying
Tabelle XI [XV] (Fortsetzg.)	=	Table XI [XV] (continued)
(0,3 prozentige Lösung)	=	(0.3% solution)
ccm	=	cm <sup>3</sup>
d. sind	=	in other words
das sind	=	in other words
Phenylbutazon	=	Phenylbutazone
Deltahydrocortison	=	Delta-hydrocortisone
... pyrrol	=	... pyrrole

The new compounds can be used in human and veterinary medicine for treatment of painful and inflammatory ailments in their various forms and locations, especially for treatment of ankylosing spondylitis, acute joint rheumatism, rheumatoid polyarthrititis, arthroses, tendinitis, periarthrititis, lumbago, sciatica.

The active principle can be administered with an excipient for oral administration, for example as tablets, capsules or sachets, or with an excipient for endorectal administration or with a liquid excipient for parenteral administration.

Depending on the case in question, the administration unit can contain 50 to 600 mg of active substance.

An example of the pharmaceutical composition is presented below:

1-meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole	0.200 g
lactose	0.100 g
magnesium stearate	0.005 g

The dose to be administered daily corresponds preferably to 200 to 1,000 mg of active substance.

Claims:

1. 1-Phenylpyrroles of the general formula:

[see original p. 88 top]

in which  $R_1$  and  $R_2$  are each, independently of each other, a methyl, phenyl, methylphenyl or halophenyl group, while ring A represents residues of the following general formulas:

[see original p. 88 bottom; "und" = "and"]

in which  $R_3$  and  $R_4$  each have, independently of each other, one of the following meanings: a hydrogen or halogen atom, a lower aliphatic group, a hydroxymethyl,  $\beta$ -hydroxyethyl, trifluoromethyl or acetyl group, a hydroxyphenyl group, wherein the hydroxyl group can be etherified by methanol, ethanol, a propanol or butanol, a sulfonamide, carboxymethyl or carboxyl group, which may or may not be in salt form, esterified or amidified.

2. 1-Phenylpyrroles according to claim 1, characterized in that the carboxyl groups represented by  $R_3$  or  $R_4$  can be transformed to salt form by an alkali metal or to an addition salt by one of the following organic bases:

- a) a hydroxyamine, especially N,N-diethylaminoethanol, aminoisobutanol, diethanolamine, an aminopropanol, an aminobutanol, an aminopentanol or an aminohexanol;
- b) an alkoxyamine, especially  $\beta$ -methoxy-n-propylamine or 2-amino-1-methoxypropane;
- c) an aminoalkyl-para-aminobenzoate;

- d) an aminopyridine;
- e) a cyclic amine, especially pyrrolidine, piperidine, morpholine or hexamethylenimine, which can have a substituent, especially a methyl,  $\beta$ -hydroxyethyl or  $\gamma$ -hydroxypropyl group;
- f) a furanamine, especially  $\alpha$ -aminomethylfuran or a tetrahydrofuranamine, especially  $\alpha$ -aminomethyltetrahydrofuran, or
- g) a primary aliphatic amine, especially isopropylamine, or a secondary aliphatic amine, especially diallylamine.

3. 1-Phenylpyrroles according to claim 1, characterized in that the carboxyl group represented by  $R_3$  or  $R_4$  is esterified by a lower alkanol, especially methanol, ethanol or propanol.

4. 1-Phenylpyrroles according to claim 1, characterized in that the amidified carboxyl group represented by  $R_3$  or  $R_4$  corresponds to one of the following formulas:

[see original p. 90; "und" = "and"]

in which  $R_5$  denotes H,  $\text{CH}_3$  or  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R_6$  denotes

- a) a benzene residue of halobenzene, methoxybenzene or nitrobenzene;
- b) a furan ring or nitrofuran;
- c) a thiophene ring or nitrothiophene or

d) a pyridine ring;

$R_7$  and

$R_8$  each represent  $-CH_3$  or [see original p. 91 top]

5. 1-Phenylpyrroles according to claim 1 and 2, with the general formula

[see original p. 91 middle]

in which

$R_1$  and  $R_2$  have the aforesaid meanings and  $R_3$  denotes a carboxyl group, which may or may not be transformed to salt form by an alkali metal or one of the bases (as an addition salt) mentioned hereinabove in a to g [?], esterified by a lower alkanol, especially methanol, ethanol or a propanol, or amidified to a residue of the following general formulas:

[see original p. 91 bottom; "und" = "and"]

in which

$R_5$  is a hydrogen atom, a methyl group or an ethyl group,

$R_6$  is

- a) a halobenzene, methoxybenzene or nitrobenzene residue;
- b) a furan or nitrofuran residue;
- c) a thiophene or nitrothiophene residue or

d) a pyridine residue, and

R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub> are each a methyl group or phenyl group.

6. 1-Phenylpyrroles according to claim 5, with the general formula

[see original p. 92]

in which R<sub>3</sub> has the meaning specified in claim 5.

7. The use of the compounds according to claim 1 as active principles in medications for treatment of painful and inflammatory ailments.

8. The use according to claim 7, characterized in that 1-meta-carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole is used as active principle.

For: INNOTHERA

[signature]

Attorney at Law



61

Int. Cl.:

C 07 d

A 61 k

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

62

Deutsche Kl.:

12 p. 2

30 h, 2/36

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 1938 904

Aktenzeichen: P 19 38 904,9

Anmeldetag: 31. Juli 1969

Offenlegungstag: 5. Februar 1970

Ausstellungspriorität: —

31

Unionspriorität

32

Datum:

2. August 1968

9. Juli 1969

33

Land:

Frankreich

31

Aktenzeichen:

161664

6923303

54

Bezeichnung:

1-Phenylpyrrole

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Innothera, Arcueil, Val-de-Marne (Frankreich)

Vertreter:

Beil, Dr. W.; Hoeppener, A.; Wolff, Dr. H. J.; Beil, Dr. H. Chr.;  
Rechtsanwälte, 6230 Frankfurt-Höchst

72

Als Erfinder benannt:

Pons, André Lucien; Robba, Max Fernand; Paris;  
Marcy, René Henri, Espins, Calvados;  
Duval, Denise Jeanne Claude, Sartrouville, Yvelines (Frankreich)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1938 904

© 1.70 909 886/1778

47/120

ORIGINAL INSPECTED

RECHTSANWÄLTE  
DR. JUR. DIPL.-CHEM. WALTER BEIL  
ALFRED HOEPPNER  
DR. JUR. DIPL.-CHEM. H.-J. WOLFF  
DR. JUR. HANS CHR. BEIL

623 FRANKFURT AM MAIN-HOCHST  
ADOLPHSTRASSE 38

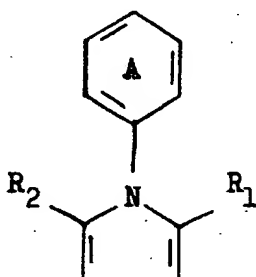
1938904  
30. Juli 1969

Unsere Nr. 15.675

Innothera  
Arcueil, Val de Marne  
(Frankreich)

1-Phenylpyrrole.

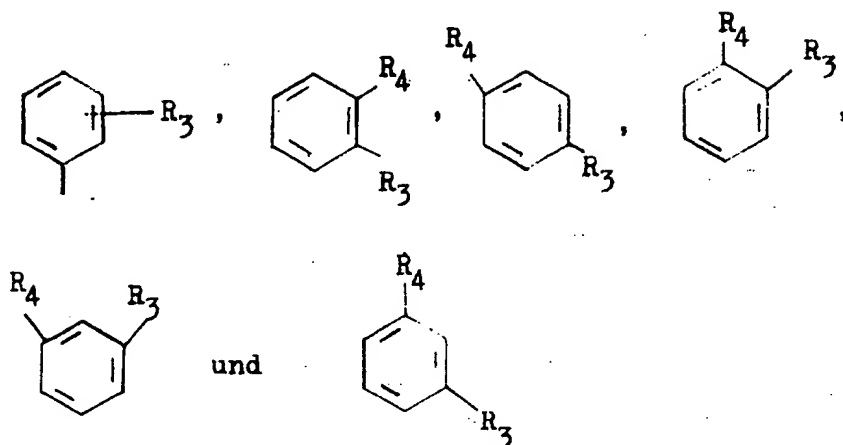
Die vorliegende Erfindung betrifft 1-Phenylpyrrole, die in den 2- und 5-Stellungen einen Substituenten, wie eine Methyl- oder ggbf. substituierte Phenylgruppe aufweisen. Es handelt sich um 1-Phenylpyrrole der folgenden allgemeinen Formel:



in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> jeweils, unabhängig voneinander, eine Methyl- oder Phenylgruppe, Methylphenyl- oder Halogen-

909886/1778

phenylgruppe ist, während der Kern A Reste folgender allgemeinen Formeln darstellt:



in denen  $R_3$  und  $R_4$  jeweils, unabhängig voneinander, eine der nachstehenden Bedeutungen besitzen:

ein Wasserstoffatom,

ein Halogenatom,

eine niedere aliphatische Gruppe, insbesondere eine Methyl-, Äthyl- oder Propylgruppe,

eine Hydroxymethyl- oder  $\beta$ -Hydroxyäthylgruppe,

eine Trifluormethylgruppe,

eine Acetylgruppe,

eine Hydroxyphenylgruppe, wobei die Hydroxylgruppe, insbesondere durch Methanol, Äthanol, ein Propanol oder Butanol, veräthert sein kann,

eine Sulfonamid-,

Carboxymethyl-,

oder Carboxylgruppe, die ggbf. versalzt, verestert oder amidifiziert sein kann,

wobei einer der Substituenten  $R_3$  oder  $R_4$  auch ein Wasserstoffatom sein kann.

Die Carboxylgruppe kann auch durch ein Alkalimetall oder eine organische Base (Additionssalz) versalzt sein, insbesondere durch:

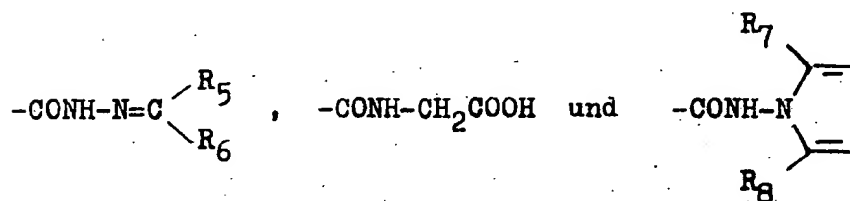
- a) ein Hydroxyamin, wie beispielsweise N,N-Di-äthylaminoäthanol oder Aminoisobutanol, Di-äthanolamin, Aminopropanol, Aminobutanol, Aminopentanol oder Aminohexanol,
- b) ein Alkoxyamin, wie beispielsweise  $\alpha$ -Methoxy-n-propylamin oder 2-Amino-1-methoxy-propan,
- c) ein para-Aminobenzoat eines Aminoalkyls,
- d) ein Aminopyridin,
- e) ein cyclisches Amin, wie beispielsweise Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder Hexamethylenimin, wobei das cyclische Amin einen Substituenten, wie beispielsweise eine Methyl-,  $\beta$ -Hydroxyäthyl- oder  $\gamma$ -Hydroxypropylgruppe aufweisen,
- f) ein Furanamin, wie beispielsweise  $\alpha$ -Amino-methylfuran oder ein Tetrahydrofuranamin, wie beispielsweise  $\alpha$ -Aminomethyltetrahydrofuran,

oder

- g) ein primäres aliphatisches Amin, wie beispielsweise Isopropylamin oder ein sekundäres aliphatisches Amin, wie beispielsweise Diallylamin.


Die Carboxylgruppe kann auch durch ein niederes Alkanol, wie beispielsweise Methanol, Äthanol oder ein Propanol verestert sein.

In seiner amidifizierten Form kann die Carboxylgruppe durch eine der folgenden Formeln dargestellt werden:



in denen

- $\text{R}_5$  ein Wasserstoffatom, eine  $\text{CH}_3$ - oder  $\text{C}_2\text{H}_5$ -Gruppe bedeutet,
- $\text{R}_6$  a) einen Benzolrest eines Halogenbenzols, Methoxybenzols oder Nitrobenzols,  
 b) einen Furan- oder Nitrofuranring,  
 c) einen Thiophen- oder Nitrothiophenring oder  
 d) einen Pyridinring bedeutet,

$\text{R}_7$  und  $\text{R}_8$  jeweils eine  $\text{CH}_3$ - oder  Gruppe darstellen.

Die neuen Pyrollderivate können durch Anwendung des KNORR-PAAL-Verfahrens, das heißt durch Kondensation eines  $\gamma$ -Diketons mit einem primären aromatischen Amin hergestellt werden.

Das in Frage kommende  $\gamma$ -Diketon ist entweder Hexan-2,5-dion oder  $\gamma$ -Ketovalerophenon, das nach dem Verfahren von HELBERGER (Liebigs Annalen der Chemie, 1936, Bd. 522, S. 274) durch Kondensation von Levulinylchlorid mit Benzol erhalten wird, oder Dibenzoyläthan, das nach dem Verfahren von J.B. CONANT und R.E. LUTZ (Journal Am. Chem. Soc., 1923, Bd. 45, S. 1303) durch Reduktion von Dibenzoyläthylen erhalten wird, oder auch para-Brom-phenacetylaceton oder para-Methylphenacetylaceton.

Die bei den Kondensationsverfahren verwendeten Amine können folgende sein:

- 1) halogenierte aromatische Amine,
- 2) Toluidine, Aminoäthylbenzole und Aminopropylbenzole,
- 3) Hydroxymethylaniline und  $\beta$ -Hydroxyäthylaniline,
- 4) Trifluormethylaniline,
- 5) Aminoacetophenone,
- 6) Aminophenole und deren Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butyläther,
- 7) Aminobenzolsulfonamide,
- 8) Aminophenylessigsäuren und
- 9) Aminobenzoessäuren.

Die Methylester der 1-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrole können durch Einwirkung von Diazomethan

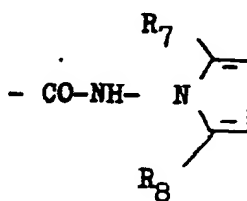
909886/1778

BAD ORIGINAL

auf die in Diäthyläther in Lösung befindlichen Säuren erhalten werden.

Im übrigen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- a) die Hydrazide von 1-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrolen durch Einwirkung von Hydrazin auf die entsprechenden Methylester;
- b) die Alkalisalze von 1-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrolen durch Erhitzen der Säuren mit Alkalihydroxyden, und die Salze mit organischen Basen durch Erwärmen der äthanolischen Lösungen der Säuren unter Rückfluß mit den entsprechenden organischen Basen;
- c) die Hydrazone von 1-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrolen durch Erhitzen der Hydrazide dieser Säuren mit aromatischen Aldehyden, aromatischen Ketonen, Thiophenaldehyden, Thiophenketonen, Furanaldehyden und Thiopenketonen;
- d) die Amide der Gruppierung



durch Kondensation der Hydrazide von 1-Carboxy-

909886/1778

ORIGINAL INSPECTED

phenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrolen mit Hexandion, Dibenzoyläthan,  $\gamma$ -Ketovalerophenon und der Substitutionsderivate am Benzolring.

Nachfolgende Beispiele, in denen die Temperaturen in  $^{\circ}\text{C}$  angegeben sind, erläutern die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Herstellung näher:

Beispiel 1: 1-Ortho-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Durch Erhitzen bei  $130^{\circ}\text{C}$  in einem Metallbad läßt man ein Gemisch von 34,3 g  $\gamma$ -Ketovalerophenon und 25,7 g Anthranilsäure schmelzen. Das Gemisch wird 5 Minuten bei dieser Temperatur gehalten, dann wird während 25 Minuten auf  $190^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält gelbe Kristalle in 95 %iger Ausbeute, deren Schmelzpunkt bei  $186^{\circ}\text{C}$  liegt.

Beispiel 2: 1-meta-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Das Verfahren ist das gleiche wie in Beispiel 1. Als Ausgangsmaterial werden 33 g  $\gamma$ -Ketovalerophenon und 25 g meta-Aminobenzoesäure verwendet. Anfänglich wird bei  $160^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Man erhält gelbe Kristalle, die bei  $197^{\circ}\text{C}$  schmelzen (Ausbeute: 95 %).

Beispiel 3: 1-para-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Ein Gemisch von 34,3 g  $\gamma$ -Ketovalerophenon und



25,7 g para-Aminobenzoesäure wird 25 Minuten lang bei  $140^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Gemisch aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält gelbe Kristalle, die bei  $212^{\circ}\text{C}$  schmelzen (Ausbeute: 95 %).

Beispiel 4: 1-meta-Carbomethoxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Eine Lösung von 3 g 1-meta-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol in 200 ccm Äthyläther wird zu einer Lösung von Diazomethan in 150 ccm Äther gegeben, das unter Verwendung von 12 g Nitrosomethylharnstoff als Ausgangsmaterial erhalten worden war. Das Gemisch wird 2 Stunden bei  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt, dann unter Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand wird aus absolutem Äthanol umkristallisiert. Es werden weiße Kristalle erhalten, die bei  $81^{\circ}\text{C}$  schmelzen (Ausbeute: 95 %).

Beispiel 5: 1-meta-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol-hydrazid.

Eine Lösung von 6 ccm Hydrazinhydrat in 10 ccm absolutem Äthanol wird zu einer Lösung von 5 g 1-meta-Carbomethoxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol in 20 ccm Äthanol gegeben. Nach Stehenlassen während einer Stunde bei Umgebungstemperatur wird die Lösung 30 Stunden lang unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Erkalten wird die Lösung zentrifugiert und aus absolutem Äthanol umkristallisiert. Es werden weiße Kristalle erhalten, die bei  $158^{\circ}\text{C}$  schmelzen (Ausbeute : 60 %).

Beispiel 6: Natriumsalz von 1-m-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Eine Lösung von 4 g Natriumhydroxyd und 27,7 g 1-m-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol in 90 ccm Wasser wird während 30 Minuten bis zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird abzentrifugiert und die Mutterflüssigkeiten werden bis auf ein sehr geringes Volumen konzentriert, um eine zweite Ausbeute zu erhalten. Nach Umkristallisation aus Acetonitril erhält man weiße Kristalle, die bei 315°C schmelzen (Ausbeute : 85 %).

Beispiel 7: Additionssalz von Äthanolamin und 1-meta-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Eine Lösung von 10 g 1-m-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol und 2,6 g Äthanolamin in 50 ccm absolutem Äthanol wird 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und auf die Hälfte des Volumens konzentriert. Der Niederschlag wird abzentrifugiert und nach Waschen mit Äthyläther aus absolutem Äthanol umkristallisiert. Man erhält gelbe Kristalle, die bei 150°C schmelzen (Ausbeute : 85 %).

Beispiel 8: Additionssalz von Morpholin und 1-m-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Eine Lösung von 10 g 1-m-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol und 3,3 g Morpholin in 60 ccm absolutem Äthanol wird 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt und auf die Hälfte des Volumens konzentriert. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, mit Äthyläther gewaschen und aus Aceto-

nitril umkristallisiert. Man erhält gelbe Kristalle, die bei 148°C schmelzen (Ausbeute: 85 %).

Beispiel 9: Additionssalz von 2-Amino-2-methyl-propanol-(1) und 1-m-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Eine Lösung von 10 g 1-m-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol und 3,5 g 2-Amino-2-methyl-propanol-(1) in 60 ccm absolutem Äthanol wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt und auf die Hälfte des Volumens konzentriert. Der Niederschlag wird getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält gelbe Kristalle, die bei 197°C schmelzen (Ausbeute: 85 %).

Beispiel 10: Additionssalz von N-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-piperidin und 1-m-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Eine Lösung von 4,7 g N-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-piperidin und 10 g m-Carboxy-1-phenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol in 100 ccm absolutem Äthanol wird 3 Stunden unter Rückfluß gekocht und auf die Hälfte des Volumens konzentriert. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, mit Äthyläther gewaschen und aus einem Gemisch von absolutem Äthanol und Äthyläther umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle, die bei 137°C schmelzen (Ausbeute: 90 %).

Beispiel 11: Additionssalz von  $\alpha$ -Tetrahydro-furfurylamin und 1-m-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Eine Lösung von 3,6 g  $\alpha$ -Tetrahydrofurfurylamin und 10 g 1-m-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol in 60 ccm absolutem Äthanol wird 3 Stunden unter Rückfluß erwärmt und auf die Hälfte des Volumens konzentriert. Der Niederschlag wird aus absolutem Äthanol umkristallisiert und man erhält gelbe Kristalle, die bei 175°C schmelzen (Ausbeute: 90 %).

Beispiel 12: 1-para-(N-carboxymethyl)-carboxyamido-phenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Eine Lösung von 5 g  $\gamma$ -Ketovalerophenon und 5,3 g p-Aminohippursäure in 200 ccm Äthanol wird 2 Stunden unter Rückfluß gekocht, in 200 ccm Wasser gegossen, 2 Stunden gerührt und dann abzentrifugiert. Man erhält weiße Kristalle, die bei 174°C schmelzen (Ausbeute: 60 %). (Die Verbindung kann in 50 %-igem Äthylalkohol kristallisieren).

Beispiel 13: 1-N-(2'-Methyl-5'-phenyl-1'-pyrrolyl)-meta-carboxamido-phenyl-2,5-dimethyl-pyrrol.

Eine Lösung von 5 g 1-meta-carboxyphenyl-2,5-dimethyl-pyrrolhydrazid und 3,9 g  $\gamma$ -Ketovalerophenon in 60 ccm absolutem Äthanol wird 2 Stunden unter Rückfluß gekocht und mit 100 ccm Wasser verdünnt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält weiße Kristalle, die bei 182°C schmelzen, (die Verbindung kann in Acetonitril kristallisieren). Ausbeute: 80 %.

Beispiel 14: m-Nitrobenzylidenhydrazid des 1-m-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrols.

Eine Lösung von 3 g 1-m-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrolhydrazid und 3 g m-Nitrobenzaldehyd in 50 ccm absolutem Äthanol wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Methylglykol umkristallisiert. Man erhält gelbe Kristalle, die bei 154°C schmelzen (Ausbeute: 55 %).

Beispiel 15: 1-meta-Carboxyphenyl-2,5-diphenyl-pyrrol.

Eine Lösung von 5 g Dibenzoyläthan und 2,9 g meta-Aminobenzoesäure in 60 ccm absolutem Äthanol wird 20 Stunden unter Rückfluß gekocht, mit 100 ccm Wasser verdünnt, abzentrifugiert und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle, die bei 260°C schmelzen (Ausbeute: 60 %).

Beispiel 16: 1-meta-Carboxyphenyl-2-methyl-5-para-bromphenyl-pyrrol.

7 g p-Bromphenacetylaceton, das nach dem Verfahren von Rips und Coll., Journ. Org. Chem. Bd. 25, S. 392 erhalten wurde, und 3,8 g m-Aminobenzoesäure in 60 ccm Äthanol werden 3 Stunden unter Rückfluß gekocht, im Vakuum bis zur Trockne eingedampft und zu dem Rückstand werden 50 ccm Wasser gegeben. Nach dem Abzentrifugieren erhält man gelbe Kristalle, die bei 232°C schmelzen (Aus-

beute : 50 %). Das Produkt ist in einem Methanol - Acetonitril-Gemisch (1:4) kristallisierbar.

Beispiel 17: 1-meta-Carboxyphenyl-2-methyl-5-paratolyl-pyrrol.

Eine Lösung von 5 g para-Methylphenacetylaceton und 3,6 g meta-Aminobenzoesäure in 60 ccm absolutem Äthanol wird unter Rückfluß 3 Stunden gekocht, im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Nach Zugabe von 50 ccm Wasser und Abzentrifugieren wird aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält gelbe Kristalle, die bei 222°C schmelzen (Ausbeute: 55 %).

Beispiel 18: 1-para-Sulfamidophenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Eine Lösung von 3 g  $\beta$ -Ketovalerophenon und 2,8 g p-Aminobenzolsulfamid in 30 ccm Äthanol wird 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, auf die Hälfte des Volumens konzentriert, in 100 ml Wasser gegossen und der Niederschlag wird abzentrifugiert. Man erhält weiße Kristalle, die bei 206°C schmelzen (Ausbeute: 75 %). Das Produkt ist in 95 %igem Äthylalkohol kristallisierbar.

Beispiel 19: 1-para- $\beta$ -Hydroxyäthylphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Ein Gemisch von 10 g  $\gamma$ -Ketovalerophenon und 7,75 g para- $\beta$ -Hydroxyäthylanilin wird während 20 Minuten auf 100°C erhitzt und dann bei 200°C unter einem Druck von

10 mm Hg destilliert. Das Destillat wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle, die bei 88°C schmelzen (Ausbeute: 70 %).

Beispiel 20: 1-(meta-Hydroxy-para-methyl)-phenyl-2,5-dimethyl-pyrrol.

Ein Gemisch von 10 g  $\gamma$ -Ketovalerophenon und 10,5 g meta-Hydroxy-para-methylanilin wird auf 100°C erhitzt und dann unter einem Druck von 10 mm destilliert. Man fängt die zwischen 200°C und 230°C übergehende Fraktion auf und kristallisiert aus Cyclohexan um. Man erhält so weiße Kristalle, die bei 95°C schmelzen (Ausbeute: 50 %).

Beispiel 21: 1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Ein Gemisch von 10 g  $\gamma$ -Ketovalerophenon und 8,5 g 3,5-Dimethoxyanilin wird auf 100°C erhitzt und dann unter einem Druck von 8 mm destilliert. Die zwischen 160°C und 220°C übergehende Fraktion wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle, die bei 103°C schmelzen (Ausbeute: 45 %).

Beispiel 22: 1-para-Chlorphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Ein Gemisch von 10 g  $\gamma$ -Ketovalerophenon und 7,2 g para-Chloranilin wird auf 100°C erhitzt und dann bei einem Druck von 20 mm destilliert. Die bei 120°C aufgefangene Fraktion wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält

weiße Kristalle, die bei 160°C schmelzen (Ausbeute: 60 %).

Beispiel 23: 1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Eine Lösung von 5 g  $\gamma$ -Ketovalerophenon und 4,5 g 3,4-Dichloranilin in 20 ccm absolutem Äthanol wird 2 Stunden unter Rückfluß gekocht, unter Rühren in 200 ccm Wasser gegossen und abzentrifugiert. Man erhält weiße Kristalle, die bei 96°C schmelzen (Ausbeute : 85 %).

Beispiel 24: 1-(para-Bromphenyl)-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Ein Gemisch von 5 g  $\gamma$ -Ketovalerophenon und 5 g para-Bromanilin wird 2 Stunden unter Rückfluß in 60 ccm absolutem Äthanol erwärmt, unter Vakuum bis zur Trockne eingedampft und 50 ccm Wasser werden zu dem Rückstand gegeben. Nach dem Abzentrifugieren erhält man weiße Kristalle, die bei 126°C schmelzen (Ausbeute: 80 %). Das Produkt ist in Cyclohexan kristallisierbar.

Beispiel 25: 1-(meta-Trifluormethylphenyl)-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Eine Lösung von 5 g  $\gamma$ -Ketovalerophenon und 4,3 g meta-Trifluoranilin wird 3 Stunden in 20 ccm absolutem Äthanol unter Rückfluß erwärmt, unter mechanischem Rühren in 150 ccm Wasser gegossen und aus Chloroform extrahiert. Man erhält weiße Kristalle, die bei 96°C schmel-

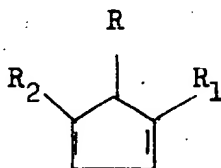


zen (Ausbeute: 80 %). Das Produkt ist in Cyclohexan kristallisierbar.

Beispiel 26: 1-(2-Chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-methyl-5-phenyl-pyrrol.

Ein Gemisch von 10 g  $\gamma$ -Ketovalerophenon und 10 g 2-Chlor-5-trifluormethyl-anilin wird während 15 Minuten auf 100°C erhitzt und dann bei einem Druck von 10 mm bei 180°-190°C destilliert. Das Destillat wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle, die bei 125°C schmelzen (Ausbeute: 80 %).

Andere Verbindungen wurden auf die gleiche Weise, wie in den vorstehenden Beispielen beschrieben, hergestellt. Sie sind durch die Bedeutung der Symbole R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> der nachstehenden allgemeinen Formel



in der folgenden Tabelle I identifiziert, wo auch die Verbindungen der vorangegangenen Beispiele aufgeführt sind; in dieser Tabelle bedeutet Alkohol " Äthylalkohol".

Tabelle I:

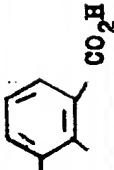



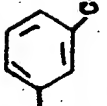

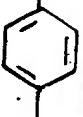

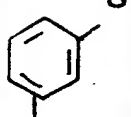
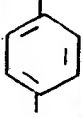
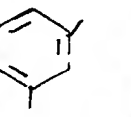

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp.	Ausbeute	Kristallisations- Lösungsmittel	Nr.
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	146°	60 %	95 %-iger Alkohol	1
	CH <sub>3</sub>		197°	95 %	Acetonitril	2
	CH <sub>3</sub>	dito	212°	95 %	95 %-iger Alkohol	3
	CH <sub>3</sub>	dito	191°	80 %	Äthanol	4
	CH <sub>3</sub>	dito	81°	95 %	Äthanol	5

Tabelle I (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	CH <sub>3</sub>	dito	104°	95 %	Äthanol	6
	CH <sub>3</sub>	dito	155°	90 %	Äthanol	7
	CH <sub>3</sub>	dito	158°	60 %	Äthanol	8
	CH <sub>3</sub>	dito	156°	95 %	Äthanol	9
	CH <sub>3</sub>		132°	80 %	Äthanol	10

909886/1778

Tabelle I (Fortsetzg.)

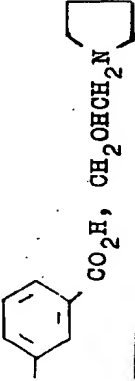
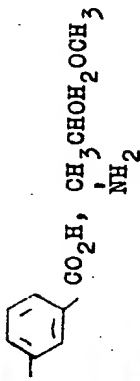
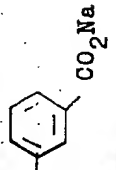
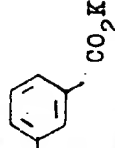
$R_1$	$R_2$	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	CH <sub>3</sub> dito	135°	80 %	Äthanol	11
	CH <sub>3</sub> dito	155°	85 %	Äthanol	12
	CH <sub>3</sub> dito	315°	95 %	Acetonitril	13
	CH <sub>3</sub> dito	120°	60 %	Acetonitril	14

Tabelle I (Fortsetzg.)

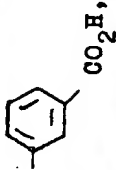

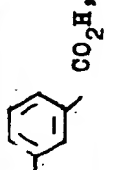
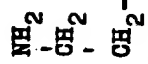
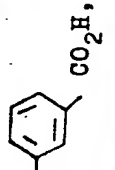
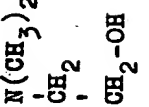
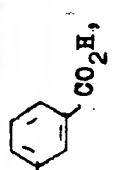
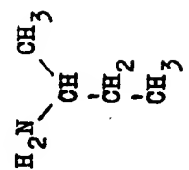
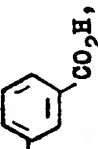
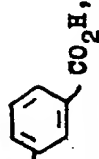
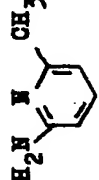



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
		CH <sub>3</sub>	148°	85 %	Acetonitril	15
		CH <sub>3</sub>	150°	85 %	Äthanol	16
		CH <sub>3</sub>	138°	90 %	Äthanol	17
		CH <sub>3</sub>	164°	80 %	Methanol	18

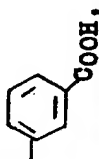
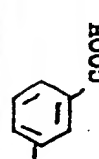

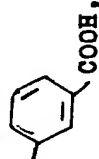

Tabelle I (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	$\text{NH}_2$ $\text{CH}_2$ $\text{OCH}_3$	CH <sub>3</sub>	168°	85 %	Äthanol	19
	$\text{H}_2\text{N}$ $\text{CH}_3$ 	CH <sub>3</sub>	149°	90 %	Äthanol	20
	$\text{NH}_2$ $\text{CH}_3$ $\text{CH}_2$ $\text{CH}_2$ $\text{OH}$	CH <sub>3</sub>	197°	90 %	Methanol	21
	$\text{NH}_2$  $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	CH <sub>3</sub>	125°	60 %	Äthanol	22

909886/1778

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle I (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	CH <sub>3</sub>	dito	188°	90 %	Äthanol + Äthyläther (50 : 50)	23
	CH <sub>3</sub>	dito	153°	90 %	Äthanol + Äthyläther (50:50)	24
	CH <sub>3</sub>	dito	88°	80 %	Äthanol	25
	CH <sub>3</sub>		137°	90 %	Äthanol + Äthyläther (50 : 50)	26

909886/1778

Tabelle I (Fortsetzung).







R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
 <chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	CH <sub>3</sub>	dito	118°	90 %	Äthanol	27
$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ $\text{CH}_2$ $\text{CH}_2\text{-OH}$						
 <chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	CH <sub>3</sub>	dito	164°	90 %	Äthanol	28
$\text{O}$ $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 						
 <chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	CH <sub>3</sub>	dito	175°	90 %	Äthanol	29
$\text{O}$ $\text{CH}_2\text{NH}_2$ 						
 <chem>CC(=O)Oc1ccccc1</chem>	CH <sub>3</sub>	dito	138°	85 %	Äthanol + Äther (50:50)	30
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ $\text{HN}$ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$						



Tabelle I (Fortsetzg.)





R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
 CO <sub>2</sub> H, NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	CH <sub>3</sub>	dito	192°	85 %	Äthanol	31
 CO <sub>2</sub> H, NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH	CH <sub>3</sub>	dito	175°	90 %	Äthanol	32
 CO <sub>2</sub> H, NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OH	CH <sub>3</sub>	dito	122°	90 %	Äthanol	33
 CO <sub>2</sub> H, CH <sub>3</sub> CHOH-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	dito	178°	85 %	Äthanol	34

Tabelle I (Fortsetzg.)






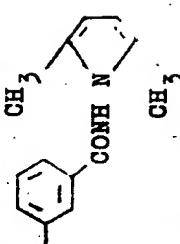
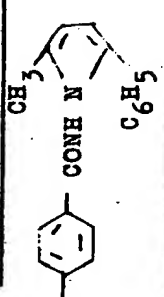

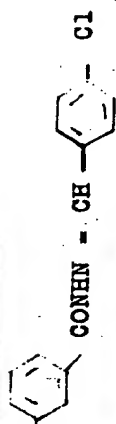
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
 $\text{CO}_2\text{H}$ , $\text{C}_2\text{H}_5$ $\text{CH}$ $\text{CH}_2$ $\text{OH}$ $\text{NH}_2$	$\text{CH}_3$		170°	80 %	95 %-iger Alkohol	35
 $\text{CO}_2\text{H}$ , $\text{CH}_2\text{OH}$ - $\text{C}$ - $\text{CH}_2$ $\text{OH}$ $\text{NH}_2$	$\text{CH}_3$	dito	196°	90 %	dito	36
 $\text{CONHCH}_2\text{COOH}$	$\text{CH}_3$	dito	174°	60 %	50 %-iger Alkohol	37
 $\text{CH}_2$ $\text{CO}_2\text{H}$	$\text{CH}_3$	dito	184°	60 %	Acetonitril	38

Tabelle I (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	CH <sub>3</sub>	dito	219°	75 %	Acetonitril	39
	CH <sub>3</sub>	dito	206°	65 %	Acetonitril + Methanol (50:50)	40
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	182°	80 %	Acetonitril	41
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	220°	80 %	Acetonitril + Methanol (5C : 5C)	42

909886/1778

Tabelle I (Fortsetzg.)



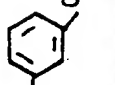


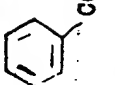
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
 <chem>Clc1ccc(cc1)C=C(NC(=O)c2ccccc2)</chem>	CH <sub>3</sub>		256°	55 %	Methylglycol	43
 <chem>[O-][N+](=O)c1ccc(cc1)C=C(NC(=O)c2ccccc2)</chem>	CH <sub>3</sub>		245°	60 %	Methylglycol	44
 <chem>[O-][N+](=O)c1cccc(c1)C=C(NC(=O)c2ccccc2)</chem>	CH <sub>3</sub>	dito	154°	55 %	Methylglycol	45
 <chem>c1ccc(cc1)C=C(NC(=O)c2ccccc2)C=C3C=CC=CN3</chem>	CH <sub>3</sub>	dito	215°	60 %	Methylglycol	46

Tabelle I (Fortsetzg.)


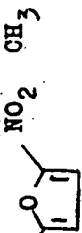



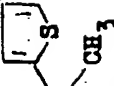
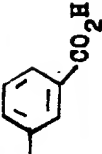
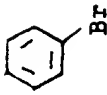
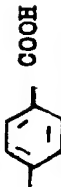
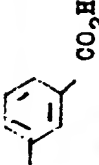



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
		CH <sub>3</sub> dito	180°	60 %	Äthanol	47
		CH <sub>3</sub> dito	194°	55 %	Methylglycol	48
		CH <sub>3</sub> dito	208°	70 %	Methylglycol	49

Tabelle I (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	CH <sub>3</sub>	dito	156°	50 %	Methyl- glycol	50
	CH <sub>3</sub>	dito	270°	60 %	95 %-iger Alkohol	51
	CH <sub>3</sub>	dito	196°	40 %	Acetonitril	52
	CH <sub>3</sub>		222°	55 %	Acetonitril	53

Tabelle I (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	CH <sub>3</sub>		232°	50 %	Acetonitril + Methanol (50 : 50)	54
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	208°	70 %	Acetonitril	55
			260°	60 %	Acetonitril	56
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	168°	40 %	Acetonitril	57

909886/1778

Tabelle I (Fortsetzg.)

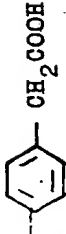
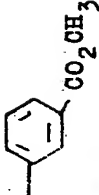

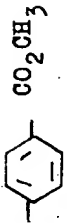

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	100°	70 %	Cyclohexan	58
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	E <sub>3</sub> <sup>+</sup> 125°	90 %		59
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	98°	85 %	Äthanol	60
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	88°	90 %	Äthanol	61
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	148°	85 %	95 %-iger Alkohol	62



Tabelle I (Fortsetzg.)

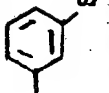
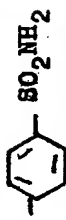




R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	110°	75 %	95 %-iger Alkohol	63
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	151°	45 %		64
	CH <sub>3</sub>		136°	60 %	80 %-iger Alkohol	65
	CH <sub>3</sub>	dito	206°	75 %	dito	66
	CH <sub>3</sub>	dito	76°	70 %	Cyclohexan	67

Tabelle I (Fortsetzg.)



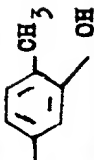
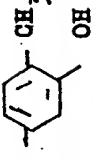

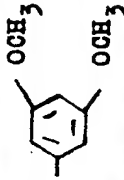
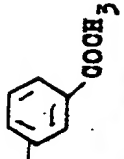


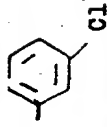
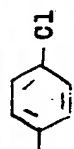
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	ditto	88°	70 %	ditto	68
	OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	ditto	80°	50 %	ditto	69
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	95°	50 %	ditto	70
	CH <sub>3</sub>		142°	60 %	Cyclohexan + Methanol	71

Tabelle I (Fortsetzung).

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	CH <sub>3</sub>	dito	103°	45 %	Cyclohexan	72
	CH <sub>3</sub>		67°	60 %	Cyclohexan	73
	CH <sub>3</sub>	dito	96°	45 %	dito	74
	CH <sub>3</sub>	dito	53°	55 %	dito	75
	CH <sub>3</sub>	dito	106°	60 %	dito	76

909886/1778

Tabelle I (Fortsetzg.)


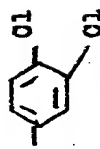
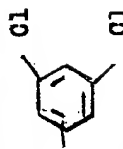

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	CH <sub>3</sub>	dito	96°	55 %	dito	77
	CH <sub>3</sub>	dito	96°	85 %	Äthanol	78
	CH <sub>3</sub>	dito	132°	80 %	Cyclohexan	79
	CH <sub>3</sub>	dito	126°	80 %	dito	80

Tabelle I (Fortsetzung).







R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	CH <sub>3</sub>	dito	140°	40 %	dito	81
	CH <sub>3</sub>	dito	96°	80 %	dito	82
	CH <sub>3</sub>	dito	125°	80 %	dito	83
			197°	70 %	Essigsäure	84

Tabelle I (Fortsetzg.)



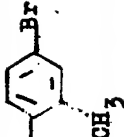
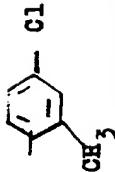

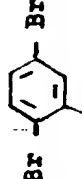
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	dito	dito	229°	75 %	dito	85
	dito	dito	218°	70 %	dito	86
	dito	dito	212°	85 %	dito	87
	dito	dito	144°	80 %	96 %-iger Alkohol	88

Tabelle I (Fortsetzung.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Fp. (°C)	Aus- beute	Kristalli- sations- Lösungs- mittel	Nr.
	dito	dito	183°	70 %	Essigsäure	89
	dito	dito	210°	80 %	dito	90

## I) Akute Toxizität:

Die akute Toxizität der Pyrrolverbindungen wurde auf oralem Weg bei der Maus bestimmt. Die Berechnung der 50 %-igen Dosis  $le\ talis$  ( $LD_{50}$ ) wurde nach dem Verfahren von Miller & Tainter (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1944, Bd. 57, S. 261-264) durchgeführt. Die Toxizitäten sind in der Regel sehr schwach. Die mit typischen als Beispiele ausgewählten Pyrrolderivaten erhaltenen unterschiedlichen Ergebnisse sind in Tab. II aufgeführt. Die toxischsten unter diesen Derivaten sind das Hydrazid des 1-ortho-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrols und des 1-meta-Carboxyphenyl-2,5-dimethyl-pyrrols.

Die akute Toxizität des 1-meta-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenylpyrrols wurde bei der Maus und der Ratte auf verschiedenen Wegen (intravenös, Intraperitoneal und digestiv) ermittelt.

Die 50 % -igen tödlichen Dosen betragen:

bei der Maus:	intravenös	$113 \pm 3$ mg/kg;
	intraperitoneal	$430 \pm 48$ mg/kg ;
	digestiv	$1850 \pm 122$ mg/kg ;

bei der Ratte:	digestiv	$> 2500$ mg/kg .
----------------	----------	------------------



Tabelle II:

Bestimmung der akuten Toxizität bei der Maus auf oralem Weg.

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Dosen in mg/kg	Konz. g/100 ml der Sus- pension	Anzahl der Tie- re pro Gruppe	Nach 48 Stunden Prozent- satz der Sterblich- keit	LD <sub>50</sub> in mg/kg $\pm 2 S$ $\sqrt{2N}$
	<chem>-CH3</chem>	<chem>-CH3</chem>	845	10	5	20	1600 $\pm$ 360
			1098	10	5	40	
			1427	10	5	40	
			1855	10	5	60	
			2411	10	5	60	
	<chem>-CH3</chem>	<chem>-CH3</chem>	650	10	5	0	1130 $\pm$ 89
			845	10	5	20	
			1098	10	5	40	
			1427	10	5	80	
			1855	10	5	100	
	<chem>-CH3</chem>		650	10	10	0	1330 $\pm$ 122
			845	10	10	10	
			1098	10	10	20	
			1427	10	10	50	
			1855	10	5	100	
	<chem>-CH3</chem>	dito	845	10	10	0	1850 $\pm$ 122
			1098	10	10	20	
			1427	10	10	20	
			1855	10	10	50	

Tabelle II (Fortsetzung).




R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Dosen in mg/kg	Konz. g/100 ml der Sus- pension	Anzahl der Tie- re pro Gruppe	Nach 48 Stunden	LD <sub>50</sub> in mg/kg + 2 S
						Prozent- satz der Sterblich- keit	$\sqrt{2N}$
 <chem>H2N-CH2-CH2OH</chem>	-CH <sub>3</sub>	dito	500	5	5	20	~ 1250
			1000	5	5	40	
			1500	5	5	60	
 <chem>H3C-N-CH2-CH2OH</chem>	-CH <sub>3</sub>	dito	500	5	5	0	>1500
			1000	5	5	0	
			1500	5	5	20	
 <chem>H2N-C(CH3)2-CH2OH</chem>	-CH <sub>3</sub>	dito	500	5	5	0	>1500
			1000	5	5	0	
			1500	5	5	0	

Tabelle II (Fortsetzung:)



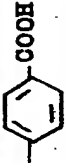



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Dosen in mg/kg	Konz. g/100 ml der Sus- pension	Anzahl der Tie- re pro Gruppe	Nach 48 Stunden Prozent- satz der Sterb- lichkeit	LD <sub>50</sub> in mg/kg + 2 S	$\sqrt{2N}$
	-CH <sub>3</sub>		500 1000 1500	5 5 5	5 5 5	0 40 60	$\approx 1300$	
	-CH <sub>3</sub>	dito	845 1098 1427 1855	10 10 10 10	10 10 10 10	0 0 10 30	> 1855	
	-CH <sub>3</sub>	dito	1098 1427 1855 2411	10 10 10 10	5 5 5 5	0 20 20 80	1840 $\pm$ 234	
	-CH <sub>3</sub>		1098 1427 1855 2411	10 10 10 10	5 5 5 5	0 0 0 20	> 2411	

Tabelle II (Fortsetzg.)











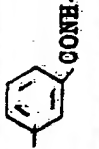


R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Dosen in mg/kg	Konz. g/100 ml der Sus- pension	Anzahl der Tie- re pro Gruppe	Nach 48 Stunden Prozent- satz der Sterb- lichkeit	LD <sub>50</sub> in mg/kg + 2 S	$\sqrt{2N}$
	-CH <sub>3</sub>		500 650 845 1098	5 5 5 5	5 5 5 5	0 0 0 0	> 1098	
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	1098 1427 1855 2411	10 10 10 10	5 5 5 5	0 0 0 0	> 2411	
	-CH <sub>3</sub>		1098 1427 1855 2411	10 10 10 10	5 5 5 5	0 0 20 0	> 2411	
	-CH <sub>3</sub>	dito	1098 1427 1855 2411	10 10 10 10	5 5 5 5	0 0 0 0	> 2411	
	-CH <sub>3</sub>	dito	1098 1427 1855 2411	10 10 10 10	5 5 5 5	0 0 0 0	> 2411	

Tabelle II (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Dosen in mg/kg	Konz. g/100 ml der Sus- pension	Anzahl der Tie- re pro Gruppe	Nach 48 Stunden Prozent- satz der Sterb- lichkeit	LD <sub>50</sub> in mg/kg + 2 S $\sqrt{2N}$
	-CH <sub>3</sub>		1098 1427 1855 2411	10 10 10 10	5 5 5 5	0 0 0 0	> 2411
	-CH <sub>3</sub>	dito	650 845 1098	10 10 10	5 5 5	80 80 100	< 650
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	139 200	2,5 2,5	10 5	50 100	139 + 18
	-CH <sub>3</sub>		1098 1427 1855 2411	10 10 10 10	5 5 5 5	0 0 0 20	> 2411

## II) Analgetische Wirksamkeit:

Die analgetische Wirksamkeit wurde bei der Maus nach der Phenylparachinon-Methode von E.A. SIEGMUND et. al. (Journ. Pharmacol. Exp. Therap., 1957, Bd. 119, S. 453) untersucht und nachgewiesen. Diese Untersuchung wurde zu Vergleichszwecken auch mit Amidopyrin als Analgetikum durchgeführt.

Die verschiedenen Ergebnisse werden in Tabelle III aufgeführt, wo "S.D." die Bedeutung "schmerzhaftes Syndrom" hat (siehe nachfolgende Tabelle III).

## III) Entzündungshemmende Wirksamkeit:

Die entzündungshemmende Wirksamkeit wurde bei der Ratte anhand von akuten, im Metatarsusbereich lokalisierten Oedemen untersucht, die durch die nachstehenden Reizstoffe hervorgerufen wurden:

- 1) Carragenin ;
- 2) Kaolin;
- 3) Dextran .

### 1) Carragenin-Oedem:

Die Untersuchung wurde nach der Methode von C.A. WINTER, E.A. RISLEY und G.W. NUSS (Proc. Exp., Biol. und Med., Dez. 1962, Bd. 111, 3, S. 544-547) durchgeführt.

909886/1778

BAD ORIGINAL

## 2) Kaolin-Oedem :

Die akute Entzündung wird bei der Ratte durch Injektion von 0,20 ccm einer 10 %-igen Kaolinsuspension auf der oberen Seite des Metatarsusbereiches hervorgerufen.

Plethysmometrische Messungen des Volumens der Pfote wurden vor und in verschiedenen Zeitabständen nach der Kaolininjektion vorgenommen.

## 3) Dextran-Oedem:

Die akute Entzündung wird bei der Ratte durch Injektion von 0,10 ccm einer 6 %-igen Dextranlösung als Plantaraponeurose (aponevrose plantaire) hervorgerufen.

Plethysmometrische Messungen des Volumens der Pfote wurden vor und in verschiedenen Zeitabständen nach der Dextraninjektion vorgenommen.

Die vorstehend erläuterten Pyrrolderivate bildeten den Gegenstand einer pharmakologischen Untersuchung, die die analgetischen und entzündungshemmenden Eigenschaften nach wiesen.

Die Verfahren, welche zur Anwendung gelangten, werden nachfolgend erläutert.

## 4) Experimentalgranulom mittels Carragenin:

Durch die subkutane Injektion von 0,5 ccm einer

909886/1778

BAD ORIGINAL

2 %-igen Carrageninlösung in den Dorsalbereich der Ratte wird die Bildung eines Granulationsgewebes an der Injektionsstelle bewirkt. Die Intensität der Gewebereaktion wird durch Wiegen des Granuloms unmittelbar nach der Entnahme einer - seits und nach dem Austrocknen andererseits gemessen.

Das Pyrrolderivat wird gleichzeitig mit der Injektion der Carrageninlösung digestiv verabreicht (Tag J). Eine neue Dosis dieses Derivats wird 4 Stunden später verabreicht (Tag J + 1). Die Tiere werden 24 Stunden danach getötet, die Granulome werden unmittelbar nach der Entnahme seziiert und gewogen. Anschließend werden sie 48 Stunden in Aceton getaucht und dann bis zu einem konstanten Gewicht im Heizschrank getrocknet.

#### IV) Ulcerogene Wirksamkeit:

Es wurden Versuche unternommen, um eine eventuelle ulcerogene Wirksamkeit der meta-Verbindung dahingehend zu untersuchen, daß sie in starken Dosen, wie die anderen bekannten entzündungshemmenden Mittel, Veränderungen der Magenschleimhaut bewirken könnte.

Der Versuch bezog sich auf 50 weibliche Ratten, die einer Spezialdiät (Brot, Hafer) unterworfen wurden und kein Wasser erhielten.

Diese Tiere wurden wahllos in 3 Gruppen aufgeteilt und täglich subkutan während 3 aufeinanderfolgenden Tagen behandelt. Am vierten Tag wurde die Behandlung unterbrochen.



und während der drei folgenden Tage wieder aufgenommen. Insgesamt wurden 6 Injektionen verabreicht.

Gruppe 1 (10 Testratten)

5 ml/kg einer 0,3 %-igen Carboxymethylcellulose-Suspension ;

Gruppe 2 (20 behandelte Ratten)

250 mg/kg der Verbindung 1-meta-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol in 5 %-iger Suspension in verdünnter Carboxymethylcellulose;

Gruppe 3 (20 behandelte Ratten)

100 mg/kg Phenylbutazon in 2 %-iger Suspension in verdünnter Carboxymethylcellulose.

Das Phenylbutazon wurde als Bezugssubstanz gewählt, denn in dieser Dosierung hat es eine deutliche ulcerogene Wirksamkeit.

Nach Abschluß der Behandlung wurden die Ratten durch Schnitt in die Halsschlagader getötet; der Magen und der benachbarte Teil des Duodenum wurden bei jeder Ratte entnommen und ein Längsschnitt wurde entlang der großen Kurve des Magens vorgenommen. Nachdem diese Proben sorgfältig gewaschen und auf einer Korkplatte ausgebreitet worden waren, wurde beobachtet, ob sie Geschwüre aufwiesen oder nicht. Bejahendenfalls wurden sie makroskopisch auf ihre Bedeutung hin abgeschätzt.

In der Vergleichsgruppe 1 und der mit der meta-Verbindung behandelten Gruppe 2 wurde keinerlei Sterblichkeit

909886/1778

BAD ORIGINAL

festgestellt. Im Gegensatz hierzu wurde eine 15 %-ige Sterblichkeit in der mit Phenylbutazon behandelten Gruppe 3 nachgewiesen.

Die makroskopische Untersuchung des Magens der Ratten von Gruppe 3, die mit Phenylbutazon behandelt worden waren, zeigte bei allen Tieren die Anwesenheit von zahlreichen offenen Geschwüren, hauptsächlich "im Spiegel" ("en miroir"), die im glandularen Bereich lokalisiert wurden.

Im Gegensatz hierzu wiesen lediglich 15 % der Ratten der Gruppe 2, die mit der meta-Verbindung behandelt worden waren, gastrische Schäden auf, die nicht zahlreich, oberflächlich und von geringem Umfang waren.

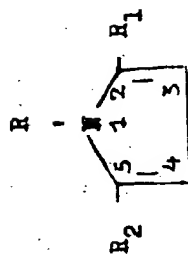
Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen (mit Ausnahme der Untersuchung über die ulcerogene Wirksamkeit, die bereits vorstehend erläutert wurde) werden in den Tabellen III bis VII für den Versuch mit Phenylpara-chinon (Maus), in den Tabellen VIII bis XII für den Versuch hinsichtlich des Carragenin-Oedems (Ratte), in Tabelle XIII für das Kaolin-Oedem, in Tabelle XIV für das Dextran-Oedem und in Tabelle XV für das Carragenin-Granulom (Ratte) aufgeführt.

909886/1778

BAD ORIGINAL

Tabelle III:

## Phenylparachinon (Maus)



(Die Pyrrolin- und Amidopyrinderivate wurden 30 Min. vor dem Phenylparacinon verabreicht; 0,25 ccm pro Maus, intraperitoneal (I.P.) einer Lösung von 0,02 g/100 ccm).

Es bedeutet:

) Schmerzhafte(s) Syndrom(e) (S.D.) hervorgerufen durch intraperitoneale Injektion von Phenylparacinon.

) Lediglich Amidopyrin wurde in Form einer Lösung verabreicht.

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl der behandelten Tiere	Dosis in mg/kg	Verabreichung	Konz.d. Susp. g/100 ccm	Prozentuale Verminderung d. Anzahl d. S.D. * ) f. jeden Zeitabschn. (t) in Min.
							5 < t < 10    10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	10	200	PO	2	66    61
	-COOH	-CH <sub>3</sub>	10	300	PO	3	65    65

909886/1778

BAD ORIGINAL

Tabelle III (Fortsetzg.)

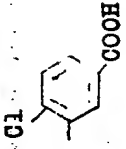
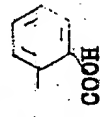


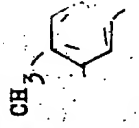
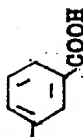


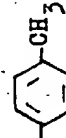
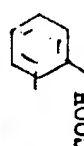


R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl der behandelten Tiere	Dosis in mg/kg	Verabreichung	Konz.d. Susp. g/100 ccm	Prozentuale Verminderung d. Anzahl d.S.D. f. jeden Zeitabschn. (t) in Min.
							5 < t < 10 10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	10	100	PO	2	66 57
	-CH <sub>3</sub>		10	100	IP	1	34 49
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	100	IP	1	34 45
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	100	PO	2	26 37

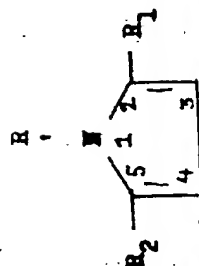
Tabelle III (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl der behandelten Tiere	Dosis in mg/kg	Verabreichung	Konz.d. Susp. g/100 ccm	Prozentuale Verminderung d. Anzahl d.S.D. ) f. jeden Zeitabschn. (t) in Min.			
							5 < t < 10	10 < t < 15		
	-CH <sub>3</sub>		10	100	PO	2	77	59		
			10	200	PO	2	100	91		
	-CH <sub>3</sub>		10	100	PO	2	87	79		
			10	200	PO	2	100	99		
			10	300	PO	3	52	49		
Amidopyrin										
			10	50	PO	* * *	66	52		
						0,5				

909886/1778

Tabelle IV:

## Phenylparachinon (Maus)



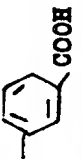
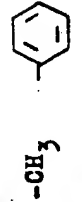
(1-metha-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol und Amidopyrin wurden 30 Min. vor dem Phenylparachinon verabreicht und swar 0,25 ccm pro Maus, intraperitoneal (IP) einer Lösung von 0,02 g/100 ccm).

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behand. Tiere	Dosis in mg/kg	Verabreichung	Konzentrat. g/100 ccm Lösg. Susp.	Prozentuale Verminderung der Anzahl der S.D.f. jeden Zeitabschn. (t) in Min.
			10	25	IP	0,25	5 < t < 10 10 < t < 15 44 55
	-CH <sub>3</sub>		10	50	IP	0,25	77 55
			10	25	PO	0,25	15 46
			10	50	PO	0,25	41 45
Amidopyrin			10	50	PO	0,50	66 52

909886/1778

BAD ORIGINAL

Tabelle IV (Fortsetzung.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behand. Tiere	Dosis- rung in mg/kg	Ver- abrei- cung	Konzentrat. g/100 ccm Lösung	Prozentuale Ver- minderung der An- zahl der S.D.*f. jeden Zeitabschn. (t) in Min.
							5 < t < 10   10 < t < 15
			10	100	IP	-	1   84   96
			10	200 **	PO	-	1   85   77
	Amidopyrin		10	50 **	PO	0,50	-   70   63

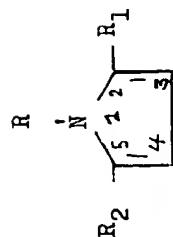
Ann.

\* ) S.D. : Schmerzhafte(s) Syndrom(e), hervorgerufen durch intraperitoneale Injektion von Phenylparachinon.

\*\* ) : Amidopyrin und das Pyrrolderivat wurden 60 Min. vor dem Phenylparachinon verabreicht.

Tabelle V:

## Phenylparachinon (Maus)



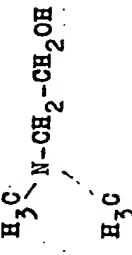

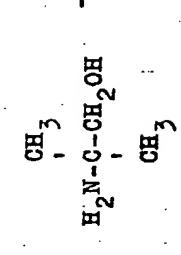


(Die Pyrrol-derivate und das Amidopyrin wurden oral 30 Min. vor dem Phenylparachinon verabreicht und zwar 0,25 ccm pro Maus (intraperitoneal) einer Lösung von 0,02 g/100 ml).

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 ccm Suspension	Prozentuale Verminderung der Anzahl der S.D.* f. jeden Zeitabschnitt (t) in Min.
						5 < t < 10 10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>		10	161	1,61	73 37
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	170	1,70	93 79
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	181	1,81	75 61

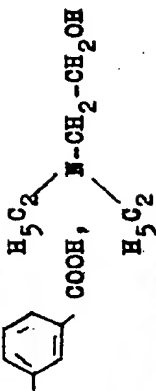

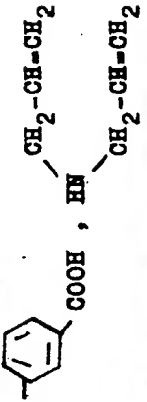
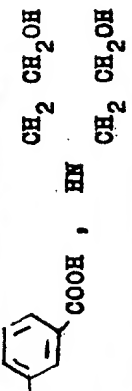


Tabelle V (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behan- delt. Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 ccm Suspension	Prozentuale Ver- minderung der An- zahl der S.D.* f. jeden Zeitab - schnitt (t) in Min.
						5 < t < 10    10 < t < 15
	COOH, H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH -CH <sub>3</sub>	dito	10	183	1,83	97    80
	COOH,  -CH <sub>3</sub>	dito	10	198	1,98	84    64
	COOH,  -CH <sub>3</sub>	dito	10	198	1,98	89    70




909886/1778

Tabelle V (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelte Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 ccm Suspens.	Prozentuale Verminderung der Anzahl der S.D.*f. jeden Zeiteabschnitt (t) in Min.
	-CH <sub>3</sub>		10	213	2,13	78 58
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	202	2,02	79 71
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	413 <sup>***</sup>	4,13	51 35

909886/1778

Tabelle V (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behan- delt. Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 ccm Suspens.	Prozentuale Ver- minderung der An- zahl der S.D.* f. jeden Zeitab- schnitt (t) in Min.
						5 < t < 10    10 < t < 15
 <chem>CC(=O)O</chem>	<chem>CC(C)NCCc1ccc(C(=O)O)cc1</chem>	dito	10	180	1,80	64    32
 <chem>CC(=O)O</chem>	<chem>CC(C)NCCc1ccc(C(=O)O)cc1</chem>	dito	10	198	1,98	69    58
 <chem>CC(=O)O</chem>	<chem>CC(C)NCCc1ccc(C(=O)O)cc1</chem>	dito	10	191	1,91	67    55

909886/1778

Tabelle V (Fortsetzg.)




R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelte Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 ccm Suspens.	Prozentuale Verminderung der Anzahl der S.D.*f. jeden Zeiteabschnitt (t) in Min.
						5 < t < 10   10 < t < 15
	$\text{COOH}$ , $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	10	191	1,91	57   62
	$\text{COOH}$ , $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_3$	dito	198	1,98	58   21
	$\text{COOH}$ , $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	dito	206	2,06	59   43

Tabelle V (Fortsetzg.)









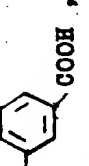

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelte Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 ccm Suspens.	Prozentuale Verminderung der Anzahl der S.D. f. jeden Zeitabschnitt (t) in Min.	
						5 < t < 10	10 < t < 15
	COOH, H <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> OH	-CH <sub>3</sub>	dito	10	213	2,13	74 58
	COOH, H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>	dito	10	203	2,03	71 48
	COOH, H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>	dito	10	205	2,05	82 64

Tabelle V (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behan- delt. Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 ccm Suspension	Prozentuale Ver- minderung der An- zahl der S.D.* f. jeden Zeitab- schnitt (t) in Min. 5 < t < 10 10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>		10	201	2,01	71 30
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	392	3,92	74 60
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	220	2,20	89 70
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	197	1,97	92 70

909886/1778

Tabelle V (Fortsetzg.)

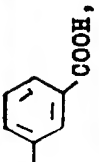
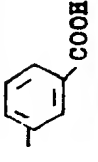
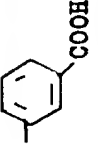
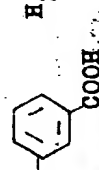
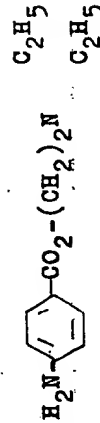
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behan- delt. Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 ccm Suspension	Prozentuale Ver- minderung der An- zahl der S.D.#f. jeden Zeitab- schn.(t) in Min. 5 < t < 10 10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	203	2,03	79 64
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	208	2,08	86 81
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	422	4,22	42 62

Tabelle V (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelte Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 ccm Suspens.	Prozentuale Verminderung der Anzahl der S.D.* f. jeden Zeitabschn.(t) in Min.
						5 < t < 10 10 < t < 15
		dito	10	265	2,65	65 59
Amidopyrin			10	50	0,50	86 72

Es bedeuten:

\*) S.D. : Schmerzhaft(e)s Syndrom(e), hervorgerufen durch intraperitoneale Injektion von Phenylparachinon.

\*\*) : Lediglich Amidopyrin wurde in Form einer Lösung verabreicht.

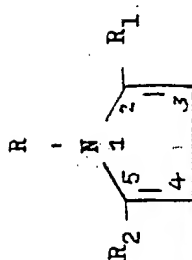
Anmerkung: Die Pyrrolidinderivate wurden in einer Dosis verabreicht, die 150 mg/kg 1-meta-Carboxyphenyl-2-methyl-5-pyrrol entsprach, mit Ausnahme der mit \*\*\* versehenen Derivate, wo die Dosis 300 mg/kg des gleichen Derivats betrug.



Tabelle VI:


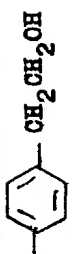
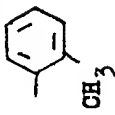
## Phenylparachinon (Maus)

(Die Pyrroliderivate und das Amidopyrin wurden oral 30 Min. vor dem Phenylparachinon verabreicht; 0,25 ccm pro Maus (IP) in einer Lösung von 0,02 g/100 ccm).



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelte Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 ccm Suspension	Prozentuale Verminderung der Anzahl der S.D. f. jeden Zeitabschnitt (t) in Min.
						5 < t < 10    10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>		10	200	2	66    56
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	10	200	2	38    56
	-CH <sub>3</sub>		10	100	2	50    43
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	100	2	63    58
			10	200	2	97    99

Tabelle VI (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelte Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 ccm Suspension	Prozentuale Verminderung der Anzahl der S.D.* f. jeden Zeiteabschnitt (t) in Min.
						5 < t < 10    10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	100	2	42    37
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	100	2	66    53
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	100	2	30    35
Amidopyrin			10	50	*) 0,5	58    38

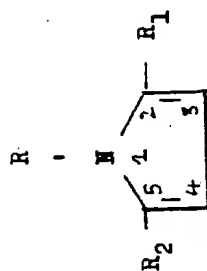
Es bedeuten: \*) S.D. : Schmerzhaftes Syndrom, hervorgerufen durch intraperitoneale Injektion von Phenylparachinon.

\*\*) : Amidopyrin allein wurde in Form einer Lösung verabreicht.

909886/1778

Tabelle VII

## Phenylparachinon (Maus)



(Die Pyrrollderivate und das Amidopyrin wurden oral 30 Min. vor dem Phenylparachinon verabreicht; 0,25 ccm pro Maus (I.P.) in einer Lösung von 0,02 g/100 ccm).

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelte Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 ccm Suspens.	Prozentuale Verminderung der Anzahl der S.D.* f. jeden Zeitabschnitt in Min. 5 < t < 10    10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>		10	300	3	58    55
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	200	2	46    30
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	10	200	2	11    24

909886/1778

Tabelle VII (Fortsetzg.)

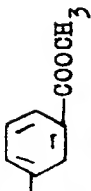

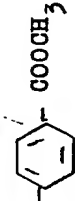

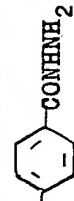
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behan- delt. Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 ccm Suspens.	Prozentuale Vermin- derung der Anzahl der S.D. $\frac{1}{2}$ f. jeden Zeitabschnitt (t) in Min. 5 < t < 10    10 < t < 15
	-CH <sub>3</sub>		10	300	3	23    15
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	300	3	64    57
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	300	3	57    29
	-CH <sub>3</sub>	dito	10 10	100 200	1 2	75    43 82    79

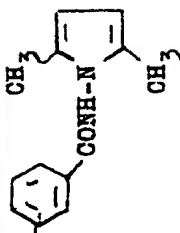
Tabelle VIII:  
Carragenin (Ratte)

(Die Pyrrol- und Phenylbutazonderivate wurden 60 Min. vor dem Carragenin verabreicht.)



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelten Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. d. Suspens. (g/100 ccm)	Durchschnittl. Prozentsatz d. Oedemverminderung nach 3 Std.	5 Std.
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6	500	5	26,5	29,5
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	5	300	3	9,7	9,4
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4	200	2	16,4	18,4
	-CH <sub>3</sub>		7	1000	10	30,0	28,2

Tabelle VII (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behand. Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. in g/100 com Suspens.	Prozentuale Vermin- derung der Anzahl der S.D.* f. jeden Zeitraum (t) in Min. $5 < t < 10$ $10 < t < 15$
	-CH <sub>3</sub>	dito	10	300	3	45 31
Amidopyrin			10	50	0,5	73 26

Es bedeuten: \*) S.D. : Schmerzhaftes Syndrom, hervorgerufen durch intra-  
peritoneale Injektion von Phenylparachinon.

\*\*) : Amidopyrin allein wurde in Form einer Lösung ver-  
abreicht.

Tabelle VIII (Fortsetzg.)

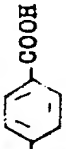
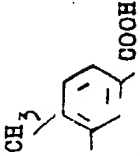
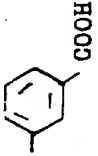


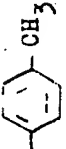
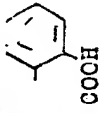

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behand- elten Tiere	Dosis in mg/kg	Konzentr. d. Suspens. (g/100 ccm)	Durchschnittl. Pro- zentsatz d. Oedem- verminderung nach 3 Std. 5 Std.
	-CH <sub>3</sub>	dito	7	100	10	35,6 39,9
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	300	3	27,7 22,8
	-CH <sub>3</sub>			300	3	54,0 58,9
	-CH <sub>3</sub>		6	500	5	45,2 47,0
			6	500	5	8,7 7,2
Phenylbutazon			6 0	60 100	1 1	69,9 67,8 59,4 57,4

Tabelle IX :

## Carragenin (Ratte)

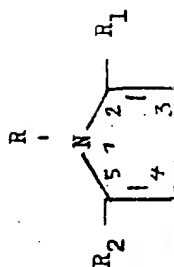
(1-meta-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol und Phenylbutazon wurden oral 60 Min. vor dem entzündungshemmenden Mittel verabreicht).

Name des Produkts	Zahl d. behandelten Tiere	Dosis (mg/kg)	Konzentr. d. Suspens. (g/100 ccm)	Durchschnittl. Prozentsatz d. Oedemverminderung nach	
				3 Std.	5 Std.
meta-Carboxy-1-phenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol	7	50	0,5	10,8	9,4
	6		1,5	59,3	57,7
	6			60,3	60,9
	6			48,9	36,9
	6	200	2	59,1	43,5
	6			40,9	40,9
	6			45,2	54,0
	6			44,8	38,2
	6	300	3	48,5	44,2
	6	300	3	47,1	60,0
Phenyl-butazon	6	60	1	59,4	57,8
	6	80	1	57,8	53,8



Tabelle X:  
Carragenin (Ratte)

(Die Pyrroloderivate wurden oral 60 Min. vor dem Carragenin verabreicht).








R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelten Tiere	Do- sis (mg/kg)	Konzentr. d. Susp. (g/100 ml)	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemverminderung nach 3 Std.	5 Std.
	-CH <sub>3</sub>		6	215	2,15	57,4	57,1
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	227	2,27	49,5	49,7
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	242	2,42	34,3	31,8
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	244	2,44	33,4	36,9

Tabelle X (Fortsetzung .)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behan- delten Tiere	Do- sis (mg/kg)	Konzentr. d.Susp. (g/100 ml)	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemvermind. nach 3 Std. 5 Std.
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	264	2,64	36,8 39,0
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	264	2,64	37,5 34,9
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	264	2,64	77,9 68,8
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	264	2,64	43,1 43,8
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	284	2,84	57,8 57,9
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	276	2,76	18,2 18,9

Tabelle X (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelten Tiere	Dosis (mg/kg)	Konzentr. d. Susp. (g/100 ml)	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemvermind. nach 3 Std.	Durchschnittl. 5 Std.
	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>	6	253	2,53	17,4	22,8
	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	-CH <sub>3</sub>	6	264	2,64	55,5	44,7
	$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>	6	254	2,54	49,4	47,1
	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2\text{OH}$	-CH <sub>3</sub>	6	254	2,54	63,6	62,9
	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	-CH <sub>3</sub>	6	264	2,64	34,6	16,0

909886/1778

Tabelle X (Fortsetzung.)














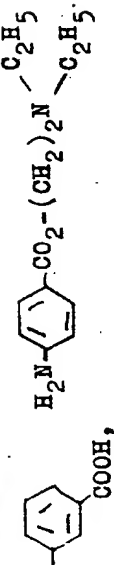
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelten Tiere	Dosis (mg/kg)	Konzentr. d. Susp. (g/100 ml)	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemvermind. nach 3 Std.	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemvermind. nach 5 Std.
 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)O)cc1</chem>	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	6	274	2,74	19,7	21,8
 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)O)cc1</chem>	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	6	284	2,84	51,5	47,7
 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)O)cc1</chem>	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$	$-\text{CH}_3$	6	271	2,71	45,0	47,8
 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)O)cc1</chem>	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$	$-\text{CH}_3$	6	273	2,73	15,0	16,4
 <chem>COc1ccc(S(=O)(=O)O)cc1</chem>	$\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{CH}_3$	6	267	2,67	39,6	39,6

Tabelle X (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelten Tiere	Dosis (mg/kg)	Konzentr. d. Susp. (g/100 ml)	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemvermind. nach 3 Std.	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemvermind. nach 5 Std.
		-CH <sub>3</sub>	6	293	2,93	52,0	52,3
		-CH <sub>3</sub>	6	263	2,63	36,7	39,5
		-CH <sub>3</sub>	6	271	2,71	9,6	18,0
		-CH <sub>3</sub>	6	278	2,78	20,1	16,8

909886/1778

Tabelle X (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelten Tiere	Dosis (mg/kg)	Konzentr. d. Susp. (g/100 ml)	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemvermind. nach 3 Std. 5 Std.
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	353	3,53	16,5 8,0

Anm. 1

Die Pyrrollderivate wurden in einer Dosis verabreicht, die 200 mg/kg 1-meta-Carboxy-phenyl-2-methyl-5-pyrrol entsprach.

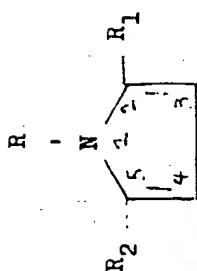


Tabelle XI:

Carragenin (Ratte)

(Die Pyrroliderivate und das Phenylbutazon wurden oral 60 Min. vor dem Carragenin verabreicht).

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelten Tiere	Dosis (mg/kg)	Konzentr. d. Suspens. (g/100 ml)	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemverminderung nach 3 Std.	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemverminderung nach 5 Std.
	-CH <sub>3</sub>		6	200	2	20,6	27,9
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6	500	5	29,5	20,0
	-CH <sub>3</sub>		6	300	3	19,1	21,9
	-CH <sub>3</sub>		6	500	5	41,3	38,0
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	300	3	23,0	25,0
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	500	5	28,5	32,2

Tabelle XI (Fortsetzg.)


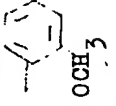
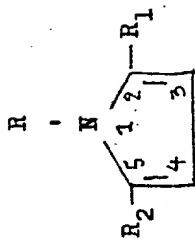
R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelten Tiere	Dosis (mg/kg)	Konzentr. d. Suspens. (g/100 ml)	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemverminderung nach 3 Std.
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	500	5	22,2      22,4
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	500	5	16,0      15,0
Phenylbutazon			6	60	1	41,7      39,7
			6	60	1	69,9      67,8
			6	60	1	45,7      48,6



Tabelle XII:

## Carragenin (Ratte)



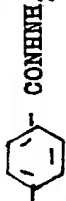
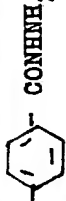
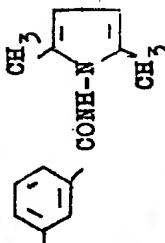
(Die Pyrrollderivate und das Phenylbutazon wurden oral 60 Min. vor dem Carragenin verabreicht).



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelten Tiere	Dosis (mg/kg)	Konzentr. d. Suspens. (g/100 ml)	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemverminderung nach 3 Std.	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemverminderung nach 5 Std.
	-CH <sub>3</sub>		6	300	3	26,3	31,7
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	500	5	12,2	10,3
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6	500	5	15,5	16,1
	-CH <sub>3</sub>		6	500	5	27,2	29,3

909886/1778

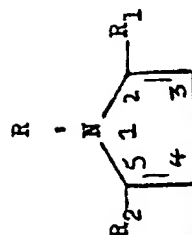
Tabelle XII (Fortsetzg.)

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behan- delten Tiere	Do- sis (mg/kg)	Konzentr. d. Suspens. (g/100 ml)	Durchschnittl. Pro- zentsatz der Oedem- verminderung nach 3 Std. 5 Std.
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	500	5	9,5    25,7
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	300	3	9,0    15,0
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	300	3	59,5    59,0
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	300	3	63,1    67,6
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	500	5	9,2    12,0
Phenylbutazon			6	60	1	55,5    55,5

909886/1778

ORIGINAL INSPECTED

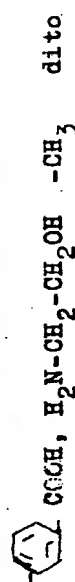
Tabelle XIII:



Kaolin (Ratte; orale Verabreichung)

Ann. \*) Die Pyrrolidinderivate wurden in einer Dosis verabreicht, die 200 mg/kg 1-meta-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol entsprach.

R	H <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelten Tiere	Dosis (mg/kg)	Konzentr. d. Suspens. (g/100 ccm)	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemverminderung nach	1 Std.	3 Std.	5 Std.	24 Std.
			8	50	1	2,4	28,8	24,1	30,1	
			8	100	1	27,6	37,0	33,5	22,0	
			8	100	2	-	33,1	17,0	-	
			8	200	1	18,5	41,3	36,4	44,7	
			8	200	2	-	38,1	26,8	-	
			6	200	2	-	49,5	49,7	-	
			8	300	2	-	40,3	36,6	-	
			8	300	3	-	64,2	60,1	-	



244 \*)


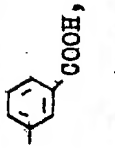
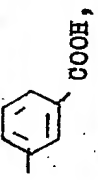
2,44 - 62,2 61,3 -

909886/1778

ORIGINAL INSPECTED

1938904

Tabelle XIII (Fortsetzg.)

R	H <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Zahl d. behandelten Tiere	Dosis (mg/kg)	Konzentr. d. Suspens. (g/100 ccm)	Durchschnittl. Prozentsatz der Oedemverminderung nach 1 Std. 3 Std. 5 Std. 24 Std.
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	263 <sup>*</sup> )	2,63	- 74,9 69,7 -
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	264 <sup>*</sup> )	2,64	- 80,0 77,3 -
	-CH <sub>3</sub>	dito	6	263 <sup>*</sup> )	2,63	- 63,5 62,1 -
Phenylbutazon			8	125	1,25	- 37,0 34,1 -

909886/1778

Tabelle XIV

Dextran (Ratte; orale Verabreichung)

(Das 1-meta-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol wurde 60 Min. vor dem entzündungshemmenden Mittel verabreicht).

Name des Produkts	Zahl der behandelten Tiere	Dosis (mg/kg)	Konzentration der Suspension, (g 100 ccm)	Durchschnittlicher Prozentsatz der Oedemverminderung nach 1 Std.	2 Std.	3 Std.
meta-carboxy-1-phenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol	8	300	3	21,6	-	13,9
	8	500	5	36,4	38,0	-

909886/1778

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle XI:

Carragenin-Granulom (Ratte ; orale Verabreichung)

Behandlung						
Name des Produkts	Am Tag J ver- abreichte Do- sis	Konzentration der Suspens. (g/100 ccm)	Zahl der Ratten	Durchschnitts- gewicht der Ratten (g)	Durchschnittsgew. d. Granulome (g)	
					am Tag J + 1	nach d. Trocknen
Carboxymethyl- cellulose (0,3 prozentige Lö- sung)	2 x 5 ccm/kg d. sind 10 ccm/kg	0,30	6	230	2,207	0,240
Phenylbutazon	2 x 125 mg/kg d. sind 250 mg/kg	2,50	5	226	1,904	0,185
Deltahydro- cortison	2 x 6 mg/kg d. sind 12 mg/kg	0,12	6	230	2,445	0,359
meta-Carboxy-l- phenyl-2-methyl- 5-phenylpyrrol	2 x 250 mg/kg d. sind 500 mg/kg	5,00	6	230	1,340	0,138
Carboxymethyl- cellulose (0,3 prozentige Lö- sung)	2 x 5 ccm/kg d. sind 10 ccm/kg	0,30	6	238	2,575	0,255

9098886/1778

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle XI (Fortsetzg.)

Behandlung		Zahl der Ratten	Durchschnitts- gewicht der Ratten (g)	Durchschnittsgew. d. Granulome (g)	
Name des Produkts	Am Tag J ver- abreichte Do- sis			am Tag J + 1	nach d. Trocknen
Phenylbutazon	2 x 125 mg/kg	6	240	1,489	0,157
	d. sind 250 mg/kg				
Deltahydrovorti- son	2 x 10 mg/kg	6	240	1,549	0,175
	das sind 20 mg/kg				
meta-Carboxy-l- phenyl-2-methyl- 5-phenylpyrrol	2 x 300 mg/kg	6	242	1,586	0,159
	das sind 600 mg/kg				

909886/1778

ORIGINAL INSPECTED

- 87 -

Die neuen Verbindungen können in der Human- und Veterinärmedizin zur Behandlung schmerzzeugender und entzündlicher Leiden unter ihren verschiedenartigen Erscheinungsformen und Lokalisierungen verwendet werden, insbesondere zur Behandlung von ankylosierter Spondylarthritis, akutem Gelenkrheumatismus, rhymatoider Polyarthritis, Arthrosen, Sehnenentzündung, Periarthritis, Lumbago, Ischias.

Der Wirkstoff kann mit einem Trägermaterial zur oralen Verabreichung, beispielsweise zu Tabletten, Kapseln oder Tütchen, oder mit einem Träger zur endorektalen Verabreichung oder mit einem flüssigen Träger zur parenteralen Verabreichung verarbeitet werden.

Die Verabreichungseinheit kann, je nach dem vorliegenden Fall 50 bis 600 mg der aktiven Substanz enthalten.

Nachfolgend wird ein Beispiel für die pharmazeutische Zusammensetzung gegeben:

1-meta-Carboxyphenyl-2-methyl-5-phenyl-pyrrol	0,200 g
Laktose	0,100 g
Magnesiumstearat	0,005 g

Die täglich zu verabreichende Dosis beträgt vorzugsweise 200 bis 1.000 mg der aktiven Substanz.

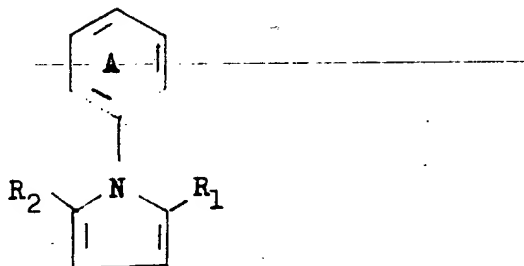
909886/1778

BAD ORIGINAL

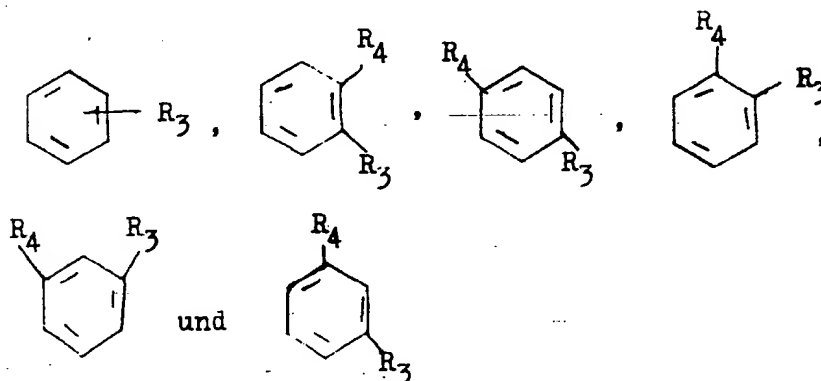


Patentansprüche:

1. 1-Phenylpyrrole der allgemeinen Formel:



in der  $R_1$  und  $R_2$  jeweils, unabhängig voneinander, eine Methyl- oder Phenyl-, Methylphenyl- oder Halogenphenylgruppe bedeuten und der Ring A ein Rest, der allgemeinen folgenden Formeln darstellt:



909886/1778

BAD ORIGINAL

worin  $R_3$  und  $R_4$  jeweils, unabhängig voneinander, eine der nachstehenden Bedeutungen besitzt: ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine niedere aliphatische Gruppe, eine Hydroxymethyl-,  $\beta$ -Hydroxyäthyl-, Trifluormethyl- oder Acetylgruppe, eine Hydroxyphenylgruppe, wobei die Hydroxylgruppe durch Methanol, Äthanol, ein Propanol oder Butanol veräthert sein kann, eine Sulfonamid-, Carboxymethyl- oder Carboxylgruppe, die gegebenenfalls versalzen, verestert oder amidifiziert sein kann.

2. 1-Phenylpyrrole nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die durch  $R_3$  oder  $R_4$  dargestellte Carboxylgruppe durch ein Alkalimetall oder eine der nachfolgenden organischen Basen als Additionssalz versalzt ist:

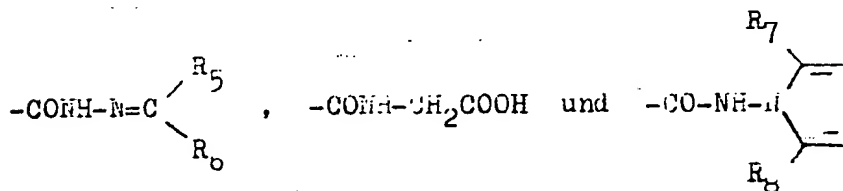
- a) ein Hydroxyamin, insbesondere N,N-Diäthylamino-äthanol, Aminoisobutanol, Diäthanolamin, ein Aminopropanol, ein Aminobutanol, ein Amino-pentanol oder ein Aminohexanol;
- b) ein Alkoxyamin, insbesondere  $\beta$ -Methoxy-n-propylamin oder 2-Amino-1-methoxy-propan.
- c) ein Aminoalkyl-para-Aminobenzoat ;
- d) ein Aminopyridin;
- e) ein cyclisches Amin, insbesondere Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder Hexamethylenimin, das einen Substituenten, insbesondere eine Methyl-,  $\beta$ -Hydroxyäthyl- oder  $\gamma$ -Hydroxypropylgruppe aufweisen kann;

- 90 -

- f) ein Furanamin, insbesondere  $\alpha$ -Aminomethylfuran oder ein Tetrahydrofuranamin, insbesondere  $\alpha$ -Aminomethyltetrahydrofuran, oder
- g) ein primäres aliphatisches Amin, insbesondere Isopropylamin, oder ein sekundäres aliphatisches Amin, insbesondere Diallylamin.

3. 1-Phenylpyrrole nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die durch  $R_3$  oder  $R_4$  dargestellte Carboxylgruppe durch ein niederes Alkanol, insbesondere Methanol, Äthanol oder Propanol, verestert ist.

4. 1-Phenylpyrrole nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die durch  $R_3$  oder  $R_4$  dargestellte amidifizierte Carboxylgruppe einer der folgenden Formeln entspricht:



in der  $R_5$  H,  $\text{CH}_3$  oder  $\text{C}_2\text{H}_5$  bedeutet,  $R_6$

- a) einen Benzolrest von Halogenbenzol, Methoxybenzol oder Nitrobenzol;
- b) einen Furanring oder Nitrofuran;
- c) einen Thiophenring oder Nitrothiophen oder


909886/1778

BAD ORIGINAL

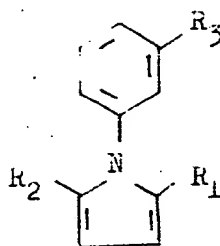
- 91 -

a) einen Pyridinring bedeutet;

$R_7$  und

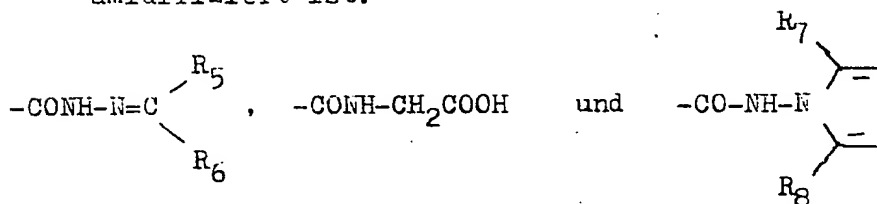
$R_8$  jeweils  $-CH_3$  oder  bedeuten.

5. 1-Phenylpyrrole nach Anspruch 1 und 2 der allgemeinen Formel



in denen

$R_1$  und  $R_2$  die vorgenannte Bedeutung besitzen und  $R_3$  eine Carboxylgruppe bedeutet, die ggf. durch ein Alkalimetall oder eine der unter a bis e vorstehenden genannten Basen (als Anlagerungssalz) versalzt, durch ein niederes Alkanol, insbesondere Methanol, Äthanol oder ein Propanol, verestert oder zu einem Rest der folgenden allgemeinen Formeln amidifiziert ist:



909886/1778

BAD ORIGINAL

in denen

$R_5$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe,

$R_6$  a) ein Halogen-, Methoxy- oder Nitrobenzolrest;

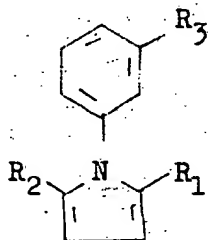
b) ein Furan- oder Nitrofuranrest;

c) ein Indolphen- oder Nitrophenrest oder

d) ein Pyridinrest ist, und

$R_7$  und  $R_8$  jeweils eine Methyl- oder Phenylgruppe sind.

6. 1-Phenylpyrrole nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel



in der  $R_3$  die in Anspruch 5 genannte Bedeutung besitzt.

7. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 als Wirkstoffe in Medikamenten zur Behandlung von schmerzhaften und entzündlichen Leiden.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekenn-

1938904

93-

zeichnet, daß man als Wirkstoff 1-meta-Carboxyphenyl-  
2-methyl-5-phenyl-pyrrol benutzt.

Für: INNOTHERA



Rechtsanwalt

909886/1778

ORIGINAL INSPECTED